



TUGAS AKHIR - SS 141501

**PERBANDINGAN ANALISIS SURVIVAL MENGGUNAKAN
REGRESI WEIBULL DAN REGRESI COX PROPORSIONAL
HAZARD PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE II
DI RSUD NGUDI WALUYO WLINGI TAHUN 2013**

LIA ANGGRAENI
NRP 1311 100 080

Dosen Pembimbing
Dr. Purhadi, M.Sc

Program Studi S1 Statistika
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya 2015



FINAL PROJECT - SS 141501

**COMPARISON ANALYSIS USING WEIBULL REGRESSION
AND COX PROPORTIONAL HAZARD REGRESSION OF
PATIENTS DIABETES MELITUS TYPE II IN RSUD NGUDI
WALUYO WLINGI ON 2013**

LIA ANGGRAENI
NRP 1311 100 080

Supervisor
Dr.Purhadi, M.Sc

Undergraduate Programme of Statistics
Faculty of Mathematics and Ilmu Natural Sciences
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya 2015

LEMBAR PENGESAHAN

PERBANDINGAN ANALISIS SURVIVAL MENGUNAKAN REGRESI WEIBULL DAN REGRESI COX PROPORSIONAL HAZARD PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE II DI RSUD NGUDI WALUYO WLINGI TAHUN 2013

TUGAS AKHIR

Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Sains pada
Program Studi S-1 Jurusan Statistika
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Institut Teknologi Sepuluh Nopember

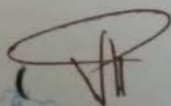
Oleh :

LIA ANGGRAENI
NRP. 1311 100 080

Disetujui oleh Pembimbing Tugas Akhir :

Dr. Purbadi, M.Sc

NIP: 19620204 198701 1 001



Mengetahui
Ketua Jurusan Statistika FMIPA-ITS



Dr. Muhammad Mashuri, MT

NIP: 19620408 198701 1 001

JURUSAN

SURABAYA, JULI 2015

PERBANDINGAN ANALISIS SURVIVAL MENGUNAKAN REGRESI WEIBULL DAN REGRESI COX PROPORSIONAL HAZARD PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE II DI RSUD NGUDI WALUYO WLINGI TAHUN 2013

Nama Mahasiswa : Lia Anggraeni
NRP : 1311 100 080
Program Studi : Sarjana Statistika FMIPA-ITS
Dosen Pembimbing : Dr. Purhadi, M.Sc

Abstrak

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang dapat menimbulkan berbagai komplikasi yang sangat mempengaruhi kualitas hidup penyandanganya, sehingga perlu mendapatkan perhatian serius dari berbagai pihak. Berdasarkan data BPS (2012) kasus diabetes melitus di kabupaten Blitar mencapai 665 orang, sehingga perlu pencegahan secara dini. Penelitian ini bermaksud untuk mendapatkan faktor-faktor yang mempengaruhi perbaikan kondisi klinis pasien penderita diabetes melitus tipe II dengan menggunakan regresi Weibull dan regresi Cox Proportional Hazard serta membandingkan hasil dari kedua metode tersebut. Hasil dari penelitian, didapatkan nilai AIC dari regresi Weibull lebih kecil dibandingkan nilai AIC yang dihasilkan regresi Cox proportional hazard, sehingga dapat disimpulkan bahwa performansi analisis survival menggunakan regresi Weibull lebih baik daripada regresi Cox Proportional Hazard. Hasil dari pemodelan regresi Weibull diperoleh faktor-faktor yang mempengaruhi perbaikan kondisi klinis pasien penderita diabetes melitus tipe II adalah gula darah acak, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, hipertensi, kebiasaan merokok, jenis kelamin, ulkus dan hiperglikemia. Hasil dari pemodelan regresi Cox Proportional Hazard faktor-faktor yang mempengaruhi adalah usia, tekanan darah sistolik, hipertensi, status merokok, ulkus, dan hiperglikemia.

Kata Kunci : Analisis Survival, Diabetes Melitus Tipe II Perbaikan Kondisi Klinis, Regresi Cox Proportional Hazard, Regresi Weibull

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

COMPARATIVE SURVIVAL ANALYSIS USING WEIBULL REGRESSION AND COX PROPORTIONAL HAZARD REGRESSION OF PATIENTS DIABETES MELLITUS TYPE II ON 2013 (CASE STUDY : NGUDI WALUYO WLINGI HOSPITAL)

Name : Lia Anggraeni
NRP : 1311 100 080
Departement : Statistics, FMIPA-ITS
Supervisor : Dr. Purhadi, M.Sc

Abstrak

Diabetes mellitus is a metabolic disease that can cause a variety of complications that affect the quality of life disabling, and should receive serious attention from various parties. BPS's data (2012) cases of diabetes mellitus in Blitar district reached 665 people, so it needs early prevention. This study intends to acquire the factors that influence the improvement of the clinical condition of patients with diabetes mellitus type II by using Weibull regression and Cox regression Proportional Hazard and comparing the results of the two methods. The study result, obtained from the AIC value from Weibull regression smaller than AIC value from Cox proportional hazards regression, so it can be concluded that the performance of regression analysis using Weibull is better than Cox proportional hazard regression. The results obtained from Weibull regression modeling that the factors influence by improvement of the clinical condition patients with type II diabetes melitus is blood sugar nuchter, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, hypertension, smoking status, sex, ulcers and hyperglycemia. The results of Cox regression modeling Proportinal Hazard factors that influence are age, systolic blood pressure, hypertension, smoking status, ulcers, and hyperglycemia.

Keyword : Survival analysis, Diabetes Mellitus Type II, Repair Clinical Condition, Cox Proportional Hazard Regression, Weibull regression

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT. yang telah melimpahkan segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga atas ijin-Nya Tugas Akhir yang berjudul “PERBANDINGAN ANALISIS SURVIVAL MENGGUNAKAN REGRESI WEIBULL DAN REGRESI COX PROPORSIONAL HAZARD PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE II DI RSUD NGUDI WALUYO WLINGI” dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu.

Penyusunan Tugas Akhir ini tidak terlepas dari dukungan, motivasi dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak tersebut.

1. Ibu yang senantiasa mendidik, menyayangi, memotivasi, memberikan doa, dan memberikan dukungan baik lahir maupun batin. Keluarga besar yang senantiasa memberikan motivasi dan doa.
2. Dr. Purnadi, M. Sc. selaku dosen pembimbing yang telah dengan sabar dan semangat memberikan bimbingan, ilmu, masukan beserta saran kepada penulis demi kesempurnaan Tugas Akhir ini.
3. Dr. Muhammad Mashuri, MT. selaku Ketua Jurusan Statistika yang telah memberikan fasilitas untuk kelancaran penyelesaian Tugas Akhir ini.
4. Ir. Mutiah Salamah, M.Kes dan Santi Wulan Purnami, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak masukan sehingga Tugas akhir dapat terselesaikan dengan baik.
5. Dra. Lucia Aridinanti, MT. selaku koordinator Tugas Akhir yang memberikan pengarahan kepada penulis.
6. Dr. Sony Sunaryo, M.Si. selaku dosen wali yang telah membimbing penulis mulai awal perkuliahan.
7. Seluruh dosen Jurusan Statistika yang telah memberikan ilmu selama penulis menempuh pendidikan. Seluruh karyawan

Jurusan Statistika yang telah membantu kelancaran dalam pelaksanaan kegiatan perkuliahan.

8. Pihak RSUD Ngudi Waluyo Wlingi khususnya bagian LitBang dan Rekam Medis yang telah bekerjasama dengan baik dengan penulis.
9. Dani, Abet, Samsul, Jega, Iqlima dan Yasinta yang telah menjadi sahabat sejati penulis dan tidak akan pernah terganti. Terima kasih atas *moment-moment* istimewa nan berwarna yang telah kalian berikan. *That's so awesome.*
10. Cicik dan Indry yang menjadi *partner in crime* penulis, terima kasih atas dukungan, doa dan kebersamaan selama empat tahun ini.
11. Teman-teman seperjuangan satu dosen pembimbing dan satu topik TA yang senantiasa bersama-sama saat belajar dan bimbingan, Frisca, Lucy, Nurina, Nia, Al, dan Ilmi.
12. Teman-teman $\Sigma 22$ yang telah menjadi teman seperjuangan penulis.
13. Keluarga *Fiva Kost* yang telah menjadi keluarga kedua penulis, terima kasih atas dukungan dan doanya.
14. Linda Fatmawati, *roommate* penulis dari jaman mahasiswa baru hingga penulis lulus kuliah, terima kasih telah menjadi partner yang mengesankan, terima kasih atas kebaikan dan selamat atas perjuangan kita selama ini.
15. Serta pihak-pihak lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis mengharapkan Tugas Akhir ini dapat memberikan manfaat bagi pihak-pihak terkait terutama pembaca. Penulis menyadari bahwa Tugas Akhir ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu penulis menerima apabila ada saran dan kritik yang sifatnya membangun guna perbaikan untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

Surabaya, Juli 2015

Penulis

DAFTAR ISI

halaman

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vii
KATA PENGANTAR.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.5 Batasan Masalah	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Statistika Deskriptif.....	5
2.2 Analisis <i>Survival</i>	5
2.3 Fungsi <i>Survival</i> dan Fungsi Hazard	7
2.3.1 Fungsi <i>Survival</i>	7
2.3.2 Fungsi Hazard	7
2.3.3 Kurva <i>Survival Kaplan Meier</i> dan Uji <i>Log-Rank</i>	9
2.4 Pengujian Distribusi Data	10
2.5 Uji Multikolinieritas.....	10
2.6 Distribusi Weibull	11
2.7 Regresi Weibull	15
2.8 Regresi <i>Cox</i>	15
2.8.1 Pemodelan <i>Hazard Proporsional</i>	16
2.8.2 Estimasi Parameter Regresi <i>Cox</i>	16
2.8.3 Asumsi <i>Proportional Hazard</i>	17

2.9 Pengujian Parameter.....	18
2.9.1 Pengujian Parameter pada Regresi Weibull.....	18
2.9.2 Pengujian Parameter pada Regresi <i>Cox Proportional Hazard</i>	19
2.10 Seleksi Model Terbaik.....	20
2.11 Hazard Ratio.....	21
2.1.1 Hazard Ratio pada Regresi Weibull.....	21
2.1.2 Hazard Ratio pada Regresi <i>Cox Proportional hazard</i>	21
2.12 Diabetes Melitus.....	22
2.13 Penelitian Sebelumnya.....	23
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	25
3.1 Sumber Data.....	25
3.2 Variabel Penelitian.....	25
3.3 Langkah Analisis.....	29
BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN.....	33
4.1 Analisis Statistika Deskriptif.....	33
4.2 Analisis Kaplan-Meier dan Uji <i>Log-Rank</i>	35
4.2.1 Karakteristik Waktu <i>Survival</i> Berdasarkan Jenis Kelamin.....	35
4.2.2 Karakteristik Waktu <i>Survival</i> Berdasarkan Kebiasaan Merokok.....	37
4.2.3 Karakteristik Waktu <i>Survival</i> Berdasarkan Hipertensi.....	38
4.2.4 Karakteristik Waktu <i>Survival</i> Berdasarkan Ulkus.....	39
4.2.5 Karakteristik Waktu <i>Survival</i> Berdasarkan Hiperglikemia.....	40
4.3 Pengujian Distribusi Data.....	41
4.4 Pengujian Multikolinieritas.....	42
4.5 Kurva Survival.....	43
4.6 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Perbaikan Kondisi Klinis Pasien Diabetes Melitus Tipe II.....	44

4.6.1 Perbaikan Kondisi Klinis Pasien Diabetes Melitus Tipe II Menggunakan Regresi Weibull..	44
4.6.1.1 Hazard Ratio	47
4.6.2 Perbaikan Kondisi Klinis Pasien Diabetes Melitus Tipe II Menggunakan Regresi <i>Cox</i> <i>Proportional Hazard</i>	48
4.6.2.1 Asumsi <i>Proportional Hazard</i>	48
4.6.2.2 Model Regresi <i>Cox Proportional</i> <i>Hazard</i>	49
4.6.2.3 Hazard Ratio	50
4.7 Perbandingan Performansi Analisis Regresi Weibull dan Regresi <i>Cox Proportional Hazard</i>	51
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	53
5.1 Kesimpulan	53
5.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN	57

(Halaman ini Sengaja Dikosongkan)

DAFTAR TABEL

	halaman
Tabel 3.1 Variabel Penelitian	28
Tabel 3.2 Struktur Data.....	29
Tabel 4.1 Analisis Statistika Deskriptif	33
Tabel 4.2 Nilai VIF Variabel Independen.....	42
Tabel 4.3 Korelasi <i>Person</i> Variabel Independen	43
Tabel 4.4 Estimasi Parameter Model Regresi Weibull	44
Tabel 4.5 Nilai <i>Hazard Ratio</i> Pada Regresi Weibull	47
Tabel 4.6 <i>Goodness-of-fit</i>	48
Tabel 4.7 Nilai AIC	49
Tabel 4.8 Estimasi Parameter Model <i>Cox Proportional Hazard</i>	49
Tabel 4.9 Nilai <i>Hazard Ratio</i> Model Regresi <i>Cox Proportional Hazard</i>	50
Tabel 4.10 Variabel yang Signifikan.....	52

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

DAFTAR GAMBAR

	halaman
Gambar 3.1 Diagram Alir Penelitian.....	31
Gambar 4.1 <i>Pie Chart</i> Jenis Kelamin.....	34
Gambar 4.2 <i>Pie Chart</i> Kebiasaan Merokok	34
Gambar 4.3 <i>Pie Chart</i> Hipertensi.....	35
Gambar 4.4 <i>Pie Chart</i> Ulkus	35
Gambar 4.5 <i>Pie Chart</i> Hiperglikemia	35
Gambar 4.6 <i>Kaplan Meier</i> pada Jenis Kelamin.....	36
Gambar 4.7 <i>Kaplan Meier</i> pada Kebiasaan Merokok	37
Gambar 4.8 <i>Kaplan Meier</i> pada Hipertensi.....	38
Gambar 4.9 <i>Kaplan Meier</i> pada Ulkus	39
Gambar 4.10 <i>Kaplan Meier</i> pada Hiperglikemia	40
Gambar 4.11 Histogram Data <i>Survival</i>	41
Gambar 4.12 Kurva <i>Survival</i> Pada Data Waktu <i>Survival</i>	43
Gambar 4.13 Plot $\ln[-\ln S(t)]$	45

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

DAFTAR LAMPIRAN

	halaman
Lampiran 1 Data Pasien	57
Lampiran 2 Uji Distribusi Waktu <i>Survival</i>	58
Lampiran 3 <i>Syntax</i> SAS Kurva Kaplan-Meier	59
Lampiran 4 Uji <i>Log-Rank</i> Pada Jenis Kelamin	59
Lampiran 5 Uji <i>Log-Rank</i> Pada Kebiasaan Merokok.....	59
Lampiran 6 Uji <i>Log-Rank</i> Pada Hipertensi	60
Lampiran 7 Uji <i>Log-Rank</i> Pada Ulkus	60
Lampiran 8 Uji <i>Log-Rank</i> Pada Hiperglikemia.....	60
Lampiran 9 <i>Syntax</i> SAS Pemodelan Regresi Weibull.....	61
Lampiran 10 <i>Syntax</i> SAS $\ln[-\ln S(t)]$	61
Lampiran 11 <i>Syntax</i> SAS Pemodelan Regresi <i>Cox PH</i> dengan Eliminasi <i>Backward</i>	61
Lampiran 12 <i>Syntax</i> SAS <i>Goodness-of-fit</i>	62

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Analisis *survival* merupakan salah satu metode statistika yang bertujuan menaksir probabilitas kelangsungan hidup, kekambuhan, kematian dan peristiwa-peristiwa lainnya sampai periode waktu tertentu. Analisis statistika yang menghubungkan variabel dependen dengan variabel independen salah satunya adalah dengan menggunakan metode regresi. Metode analisis regresi yang digunakan untuk analisis *survival* antara waktu *survival* dengan variabel dependen yang berdistribusi Weibull adalah regresi Weibull, dan selanjutnya dikenal dengan model parametrik. Distribusi Weibull merupakan salah satu distribusi yang biasanya digunakan untuk menyelesaikan masalah-masalah yang menyangkut lama waktu suatu objek bertahan hingga akhirnya objek tersebut tidak berfungsi sebagaimana mestinya. Selain itu, salah satu analisis *survival* yang populer dan sering digunakan adalah regresi *Cox proportional hazard* (Kleinbum & Klein, 2012). Model *Cox proportional hazard* adalah model semiparametrik, yang berkaitan dengan waktu dari suatu peristiwa, biasanya suatu kegagalan (*failure*) dengan sejumlah variabel dependen. Model *Cox proportional hazard* mempunyai keuntungan lebih dari model parametrik karena tidak memerlukan spesifikasi bentuk fungsional dari fungsi *baseline hazard* dan juga tidak memerlukan pengecekan asumsi mengenai kelayakan bentuk distribusi yang diharuskan pada model parametrik. Walaupun memiliki kemudahan seperti yang telah disebutkan, akan tetapi model *Cox proportional hazard* tidak selalu lebih baik daripada model parametrik. Jika distribusi dari *survival time* diketahui maka model parametrik memberikan hasil yang lebih baik (Muthmainnah, 2007).

Berdasarkan pemaparan di atas, maka muncul suatu pertanyaan yaitu model mana yang lebih baik antara regresi Weibull dan regresi *Cox proportional hazard*. Untuk menjawab

pertanyaan tersebut maka dilakukan analisis regresi Weibull dan regresi *Cox proportional hazard* dengan studi kasus penderita diabetes melitus tipe II di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi dan kemudian keduanya dibandingkan. Kejadian diabetes melitus tipe II di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi mengikuti regresi Weibull karena data waktu perbaikan klinis mengikuti distribusi Weibull dan *Cox proportional hazard* karena menyangkut lama waktu perbaikan klinis pasien. Berdasarkan data BPS (2012) kasus diabetes melitus di kabupaten Blitar mencapai 665 orang. Mengingat masih banyaknya jumlah penyandang diabetes melitus di Blitar maka perlu dilakukan penanggulangan diabetes melitus, khususnya dalam upaya pencegahan.

Diabetes melitus adalah bertambahnya kadar gula darah di dalam tubuh seseorang karena hormon insulin yang dihasilkan pankreas tidak mencukupi untuk menyeimbangkan kadar gula yang masuk dalam tubuh. Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang dapat menimbulkan berbagai komplikasi yang sangat mempengaruhi kualitas hidup penyandanginya sehingga perlu mendapatkan perhatian serius dari semua pihak (PERKENI, 2011). Diabetes melitus lebih sering dikenal dengan penyakit kencing manis. Seseorang dikatakan menderita penyakit kencing manis apabila memiliki kadar gula darah acak (GDA) ≥ 200 mg/dl, gula darah puasa (GDP)/*blood sugar nuchter* (BSN) ≥ 126 mg/dl gula darah 2 jam pos prandial (2JPP) ≥ 200 mg/dl. Diabetes melitus tipe I disebabkan oleh faktor keturunan dan diabetes melitus tipe II disebabkan oleh faktor gaya hidup (PERKENI, 2011).

Perbandingan dilakukan untuk melihat apakah model *Cox proportional hazard* lebih baik daripada model parametrik atau sebaliknya. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kejelasan perbedaan antara model regresi *Cox proportional hazard* dan model regresi Weibull, selain itu dapat memberikan informasi kepada pihak rumah sakit dalam menangani pasien diabetes melitus khususnya penderita diabetes melitus tipe II dengan

diperolehnya faktor-faktor yang mempengaruhi perbaikan kondisi klinis pasien penderita diabetes melitus tipe II.

1.2 Rumusan Masalah

Metode analisis regresi yang digunakan untuk analisis *survival* antara waktu *survival* dengan variabel dependen yang berdistribusi Weibull adalah regresi Weibull. Selain itu, analisis *survival* yang populer dan sering digunakan adalah regresi *Cox proportional hazard*. Kejadian diabetes melitus tipe II di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi mengikuti regresi Weibull karena data waktu perbaikan klinis mengikuti distribusi Weibull dan *Cox proportional hazard* karena menyangkut lama waktu perbaikan klinis pasien. Maka muncul pertanyaan, model mana yang lebih baik diantara keduanya. Sehingga pada penelitian ini didapatkan permasalahan sebagai berikut.

1. Bagaimana perbandingan antara model Regresi Weibull dengan Model Regresi *Cox Proportional Hazard* pada perbaikan kondisi klinis pasien penderita diabetes melitus tipe II di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi?
2. Faktor-faktor apa saja yang mempengaruhi perbaikan kondisi klinis pasien penderita diabetes melitus tipe II pada perbaikan kondisi klinis pasien penderita diabetes melitus tipe II di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi?

2.1 Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini berdasarkan rumusan masalah yang telah dijelaskan adalah sebagai berikut.

1. Mendapatkan perbandingan antara model regresi Weibull dengan model Regresi *Cox Proportional Hazard* pada perbaikan kondisi klinis pasien penderita diabetes melitus tipe II di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi.
2. Mendapatkan faktor-faktor yang mempengaruhi perbaikan kondisi klinis pasien penderita diabetes melitus tipe II di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi.

2.2 Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Mahasiswa mampu memahami mengenai analisis *survival* pada Regresi Weibull dan Regresi *Cox Proprtional Hazard* pada data perbaikan kondisi klinis pasien penderita diabetes melitus tipe II di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi, serta mengaplikasikan dalam bidang kesehatan, khususnya diabetes melitus tipe II serta dalam bidang yang lain.
2. Memberikan informasi kepada pihak RSUD Ngudi Waluyo Wlingi mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi perbaikan kondisi klinis pasien penderita diabetes melitus sehingga dapat meningkatkan penanganan pada pasien penderita diabetes melitus khususnya penderita diabetes melitus tipe II.

2.3 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah data yang digunakan merupakan data rekam medis penyakit diabetes melitus tipe II yang dirawat di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi, Blitar dengan *start poin* bulan Juni 2013 dan *end point* bulan Desember 2013 yang telah diketahui waktu *survival*. Penelitian ini hanya berlaku untuk kasus penyakit diabetes melitus tipe II di RSUD Ngudi Waluyo, Wlingi. Tipe sensor yang digunakan adalah *right censored* serta diasumsikan memenuhi asumsi AFT.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Statistika Deskriptif

Metode statistika adalah prosedur-prosedur yang digunakan dalam mengumpulkan, menyajikan, menganalisis dan menafsirkan data. Statistika deskriptif merupakan metode-metode yang berkaitan dengan pengumpulan dan penyajian suatu nilai hasil pengamatan (data) sehingga memberikan informasi yang berguna bagi pihak-pihak yang berkepentingan terhadap data tersebut (Santoso, 2009). Dalam statistika deskriptif yang perlu mendapatkan penekanan adalah memberikan informasi hanya mengenai data yang dimiliki (data sampel) dan tidak memberikan kesimpulan apapun tentang data populasi. Penyampaian informasi data tersebut antara lain berbentuk diagram, tabel, grafik, dan besaran-besaran lainnya.

2.2 Analisis Survival

Analisis *survival* merupakan metode statistik yang digunakan untuk menganalisis data berkaitan dengan waktu, yaitu dimulai dari *time origin (start point)* sampai pada suatu kejadian khusus (*failure event*). Menurut Kleinbum & Klein (2012) dalam menentukan waktu *survival* T, terdapat tiga elemen yang harus diperhatikan, yaitu :

- a. waktu awal adalah waktu dimulainya suatu penelitian. Titik awal pada penelitian ini adalah tanggal masuk pasien rawat inap diabetes melitus tipe II di Rumah Sakit.
- b. kejadian akhir, merupakan titik akhir dari suatu penelitian dimana tanggal pasien rawat inap diabetes melitus tipe II yang dinyatakan keluar Rumah Sakit dalam keadaan sudah mengalami perbaikan kondisi klinis.
- c. skala pengukuran sebagai bagian dari waktu, skala pengukuran yang digunakan adalah lama pasien diabetes melitus yang rawat inap di Rumah Sakit dalam satuan hari.

Waktu *survival* tersebut diperoleh dari suatu pengamatan terhadap objek yang dicatat waktu dari awal kejadian sampai terjadinya peristiwa tertentu, yaitu kegagalan dari setiap objek yang disebut *failure event*. Perbedaan antara analisis *survival* dengan analisis statistik lainnya adalah adanya data tersensor. Data dikatakan tersensor jika pengamatan waktu *survival* hanya sebagian, tidak sampai *failure event*. Menurut Kleinbaum & Klein (2012) penyebab terjadinya data tersensor antara lain.

- a. *Loss to follow up*, terjadi bila objek pindah atau menolak untuk berpartisipasi.
- b. *Withdraws from the study*, terjadi jika objek meninggal karena penyebab lain.
- c. *Study ends – no events*, terjadi bila masa penelitian berakhir sementara objek yang diobservasi belum mencapai *failure event*.

Menurut Collet (1994) ada tiga jenis sensor dalam analisis *survival*, yaitu.

- a. Sensor kanan (*right censored*) yaitu apabila observasi dari awal penelitian belum mengalami *failure event* sampai akhir penelitian.
- b. Sensor kiri (*left censored*) yaitu apabila *failure event* dari pasien terjadi sebelum penelitian dimulai.
- c. Sensor interval (*interval censored*) yaitu apabila *failure event* dari pasien terjadi pada interval penelitian akan tetapi tidak teramati.

Pemodelan *survival* terbagi menjadi semi parametrik, model parametrik dan nonparametrik. Model parametrik adalah suatu model *survival* dengan *survival time* dengan mengikuti asumsi distribusi tertentu. Keuntungan model parametrik adalah *survival time* mengikuti distribusi tertentu, selain itu model parametrik dapat memprediksi waktu suatu kejadian sampai periode suatu kejadian terjadi pada data observasi.

2.3 Fungsi *Survival* dan Fungsi Hazard

Dua macam fungsi utama pada analisis *survival* yang dapat memberikan informasi karakteristik yaitu fungsi *survival* dan fungsi hazard.

2.3.1 Fungsi *Survival*

Misalkan T adalah variabel acak non negatif yang menggambarkan waktu *survival* individu dari suatu populasi. Secara matematis fungsi *survival* dinyatakan sebagai berikut.

$$S(t) = P(T \geq t) \quad (2.1)$$

Apabila T merupakan notasi dari waktu *survival* dan merupakan variabel random yang memiliki distribusi peluang $f(t)$ maka fungsi kepadatan peluang dapat dinyatakan sebagai persamaan 2.2.

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} \quad (2.2)$$

Fungsi distribusi kumulatif dapat dinyatakan sebagai persamaan 2.3.

$$F(t) = P(T < t) = \int_0^t f(t) dt \quad (2.3)$$

Fungsi $S(t)$ pada persamaan 2.4 menyatakan bahwa probabilitas waktu *survival* lebih besar sama dengan nilai t , sehingga

$$S(t) = P(T \geq t) = 1 - P(T < t) = 1 - F(t) \quad (2.4)$$

Fungsi *survival* $S(t)$ digunakan untuk menyatakan probabilitas suatu objek sampai tidak terjadinya suatu *event* (*not event*).

2.3.2 Fungsi Hazard

Fungsi hazard adalah laju kegagalan (*failure*) sesaat ketika mengalami kejadian (*event*) pada waktu ke- t atau menafsirkan peluang individu mengalami suatu *event* dalam waktu ke- t dan dinyatakan pada persamaan 2.5 (Kleinbum & Klein, 2012).

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \right\} \quad (2.5)$$

Fungsi hazard menyatakan laju kegagalan suatu individu untuk mengalami *event* dalam interval waktu dari t sampai $t + \Delta t$ dengan syarat suatu individu telah bertahan sampai waktu ke- t . Misal probabilitas variabel random T lebih besar atau sama dengan t , berada diantara t dan $t + \Delta t$, dengan syarat t dan T lebih besar atau sama dengan t . Misalkan $f(t)$ adalah *probability density function* pada waktu t , maka dari persamaan 2.5 diperoleh.

$$\begin{aligned}
 h(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \\
 &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < (t + \Delta t)) \cap (T \geq t)}{P(T \geq t) \cdot \Delta t} \\
 &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < (t + \Delta t))}{P(T \geq t) \cdot \Delta t} \\
 &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < (t + \Delta t))}{S(t) \cdot \Delta t} \\
 &= \frac{1}{S(t)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < (t + \Delta t))}{\Delta t} \\
 h(t) &= \frac{f(t)}{S(t)} \tag{2.6}
 \end{aligned}$$

Berdasarkan persamaan 2.6 diperoleh persamaan sebagai berikut.

$$f(t) = \frac{d(F(t))}{dt} = \frac{d(1 - S(t))}{dt} = -\frac{d(S(t))}{dt} \tag{2.7}$$

maka,

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{dS(t)}{dt} \cdot \frac{d \ln S(t)}{dS(t)} = -\frac{d \ln S(t)}{dt} \tag{2.8}$$

Dari persamaan 2.8 diperoleh

$$\begin{aligned}
\int_0^t h(t) dt &= -\int_0^t \frac{d \ln S(t)}{dt} dt \\
-\int_0^t h(t) dt &= -\int_0^t \frac{d}{dt} \ln S(t) dt \\
-\int_0^t h(t) dt &= \ln S(t) \Big|_0^t \\
-\int_0^t h(t) dt &= \ln S(t) - \ln S(0) \\
-H(t) &= \ln S(t) \\
S(t) &= \exp(-H(t))
\end{aligned} \tag{2.9}$$

Fungsi $H(t)$ adalah hazard kumulatif yang diperoleh dari fungsi *survival*. Hubungan antara fungsi kumulatif hazard dan fungsi *survival* adalah sebagai berikut.

$$H(t) = -\ln S(t) \tag{2.10}$$

2.3.3 Kurva Survival Kaplan-Meier dan Uji Log Rank

Kurva *survival Kaplan-Meier* adalah suatu kurva yang menggambarkan hubungan antara estimasi fungsi *survival* pada waktu t dengan waktu *survival*. Estimasi fungsi *survival* diperoleh dari persamaan berikut.

$$\hat{S}(t_{(j)}) = \hat{S}(t_{(j-1)}) \times \hat{P}_r \left[T > t_{(j)} \mid T \geq t_{(j)} \right] \tag{2.11}$$

Berdasarkan kurva *survival Kaplan-Meier* yang terbentuk kemudian dilanjutkan dengan uji *Log-Rank*. Uji *Log Rank* merupakan uji yang digunakan untuk membandingkan kurva *survival*. Hipotesis dari uji *log rank* adalah sebagai berikut.

H_0 : tidak ada perbedaan antar kurva *survival*

H_1 : paling sedikit ada satu perbedaan antar kurva *survival*

Statistik uji

$$\text{Log-rank statistics} = \frac{\sum_{j=1}^n (m_{ij} - e_{ij})}{\text{Var}(O_i - E_i)}$$

m_{ij} = jumlah individu yang mengalami *event* dalam grup ke-i pada waktu $t_{(j)}$

e_{ij} = nilai ekspektasi dalam grup ke-i pada waktu $t_{(j)}$

n_i = jumlah individu yang beresiko mengalami *event* pada grup ke-i pada waktu $t_{(j)}$

Tolak H_0 jika $\log \text{rank} \approx \chi^2_{hitung} > \chi^2_{\alpha, (n-1)}$

2.4 Pengujian Distribusi Data

Pengujian distribusi data variabel dependen atau waktu *survival* dapat dilakukan melalui pendekatan *Kolmogorov-Smirnov*. Pengujian distribusi data digunakan untuk mengetahui distribusi pada variabel dependent. Hipotesis yang digunakan adalah sebagai berikut.

H_0 : Waktu *survival* mengikuti distribusi tertentu

H_1 : Waktu *survival* tidak mengikuti distribusi tertentu

Statistik uji :

$$D = \sup |S(t) - F_0(t)| \quad (2.12)$$

Tolak H_0 jika nilai $D_{hit} > D_{\alpha, n-1}$ atau $p\text{-value} < \alpha$ dimana :

$S(t)$: Nilai empiris distribusi kumulatif sampel

$F_0(t)$: Fungsi distribusi kumulatif

D : Nilai kritis uji *Kolmogorv-Smirnov*

2.5 Uji Multikolinearitas

Salah satu syarat yang harus terpenuhi dalam pemodelan regresi yang baik adalah tidak adanya korelasi antar variabel independen. Multikolinieritas merupakan kondisi dimana terdapat hubungan linier atau korelasi yang tinggi antar variabel

independen di dalam model Regresi. Multikolinieritas terjadi ketika sebagian besar variabel yang digunakan saling terkait dalam suatu model Regresi (Draper & Smith, 1992).

Korelasi adalah tingkat keeratan hubungan dua variabel atau lebih yang digambarkan oleh besarnya koefisien korelasi. Koefisien korelasi adalah koefisien yang menggambarkan tingkat keeratan hubungan antar dua variabel atau lebih. Nilai koefisien korelasi person r_{ij} antar variabel-variabel independen lebih dari 95%, teorema korelasi person sebagai berikut.

$$r_{x_1x_2} = \frac{n \sum_{i=1}^n x_{1i}x_{2i} - \left(\sum_{i=1}^n x_{1i} \right) \left(\sum_{i=1}^n x_{2i} \right)}{\sqrt{\left(n \sum_{i=1}^n x_{1i}^2 - \left(\sum_{i=1}^n x_{1i} \right)^2 \right)} \sqrt{\left(n \sum_{i=1}^n x_{2i}^2 - \left(\sum_{i=1}^n x_{2i} \right)^2 \right)}}$$

Selain itu, adanya multikolinieritas dapat dideteksi dengan melihat nilai *Variance Inflation Factor* (VIF).

$$VIF = \frac{1}{1 - R_j^2} \quad (2.13)$$

Dimana R_j^2 adalah nilai determinasi antara variabel x_j dengan variabel x lainnya. VIF yang lebih besar dari 10 menunjukkan adanya multikolinieritas antar variabel-variabel independen, hal ini disebabkan nilai R^2 yang dihasilkan sangat tinggi. Multikolinieritas dapat ditanggulangi dengan cara menghilangkan atau mereduksi variabel prediktor yang ditemukan adanya kolinieritas menggunakan regresi *ridge* atau dapat juga menggunakan *Principal Component Analysis* (PCA).

2.6 Distribusi Weibull

Fungsi kepadatan peluang distribusi Weibull dengan β adalah parameter *scale* dan γ adalah parameter *shape* dituliskan pada persamaan 2.14.

$$f(t) = \frac{\gamma}{\beta} \left(\frac{t}{\beta} \right)^{\gamma-1} \exp \left(- \left(\frac{t}{\beta} \right)^{\gamma} \right), \quad \beta > 0, \gamma > 0, t > 0 \quad (2.14)$$

Fungsi densitas kumulatif dari distribusi Weibull dapat dicari dengan mengintegrasikan fungsi densitas peluangnya, ditunjukkan pada perhitungan sebagai berikut.

$$F(t) = \int_0^t f(t) dt$$

$$F(t) = \int_0^t \frac{\gamma}{\beta} \left(\frac{t}{\beta} \right)^{\gamma-1} \exp \left(- \left(\frac{t}{\beta} \right)^{\gamma} \right) dt$$

Untuk mempermudah proses integral, maka dimisalkan $u = t^{\gamma}$, maka $\frac{du}{dt} = \gamma t^{\gamma-1}$, $du = \gamma t^{\gamma-1} dt$, karena $u = t^{\gamma}$ maka batas integral ikut berubah dari $t = 0 \rightarrow u = 0$ menjadi $t = t \rightarrow u = t^{\gamma}$. Sehingga untuk mencari fungsi densitas kumulatif dari distribusi Weibull menggunakan persamaan berikut.

$$F(t) = \int_0^{t^{\gamma}} \frac{1}{\beta} \frac{1}{\beta^{\gamma-1}} e^{-\frac{u}{\beta^{\gamma}}} \gamma t^{\gamma-1} dt$$

$$F(t) = \int_0^{t^{\gamma}} \frac{1}{\beta^{\gamma}} e^{-\frac{u}{\beta^{\gamma}}} du$$

$$F(t) = \frac{1}{\beta^{\gamma}} \int_0^{t^{\gamma}} e^{-\frac{u}{\beta^{\gamma}}} du$$

$$F(t) = \frac{1}{\beta^{\gamma}} \left[-\frac{1}{\frac{1}{\beta^{\gamma}}} e^{-\frac{u}{\beta^{\gamma}}} \right]_0^{t^{\gamma}}$$

$$\begin{aligned}
F(t) &= -1 \left[e^{\frac{t^\gamma}{\beta^\gamma}} - 1 \right] \\
F(t) &= 1 - e^{-\frac{t^\gamma}{\beta^\gamma}} \\
F(t) &= 1 - \exp \left(- \left(\frac{t}{\beta} \right)^\gamma \right)
\end{aligned} \tag{2.15}$$

Estimasi parameter pada distribusi Weibull diperoleh menggunakan metode *maximum likelihood estimation* (MLE). Langkah pertama memperoleh fungsi *likelihood* dari fungsi kepadatan peluang dan *ln-likelihood*. Selanjutnya mendapatkan turunan parsial pertama dan kedua dari fungsi *ln-likelihood*. Langkah estimasi parameter pada distribusi Weibull ditunjukkan pada persamaan (2.16) hingga (2.19). Fungsi *likelihood* dari sampel berukuran n sampel pengamatan diberikan sebagai berikut.

$$\begin{aligned}
L(\Omega) &= \prod_{i=1}^n f(t) \\
L(\beta, \gamma) &= \prod_{i=1}^n \frac{\gamma}{\beta} \left(\frac{t}{\beta} \right)^{\gamma-1} \exp \left(- \left(\frac{t}{\beta} \right)^\gamma \right)
\end{aligned} \tag{2.16}$$

Dan logaritma fungsi *likelihood* diberikan sebagai berikut.

$$\begin{aligned}
\ln L(\Omega) &= \sum_{i=1}^n \ln f(t_i) \\
\ln L(\beta, \gamma) &= \ln \left(\frac{\gamma}{\beta} \left(\frac{t}{\beta} \right)^{\gamma-1} \exp \left(- \left(\frac{t}{\beta} \right)^\gamma \right) \right) \\
\ln L(\beta, \gamma) &= \sum_{i=1}^n \left[\ln \left(\frac{\gamma}{\beta} \right) + (\gamma - 1) \ln \left(\frac{t}{\beta} \right) - \left(\frac{t}{\beta} \right)^\gamma \right]
\end{aligned} \tag{2.17}$$

Turunan pertama dari *ln-likelihood* dari persamaan 2.15.

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \ln L(\beta, \gamma)}{\partial \beta} &= \sum_{i=1}^n \left[-\frac{1}{\hat{\beta}} - \frac{(\hat{\gamma}-1)}{\hat{\beta}} + \frac{\hat{\gamma}}{\hat{\beta}} \left(\frac{t}{\hat{\beta}} \right)^{\hat{\gamma}} \right] \\
\frac{\partial \ln L(\beta, \gamma)}{\partial \gamma} &= \sum_{i=1}^n \left[\frac{1}{\hat{\gamma}} + \ln \left(\frac{t}{\hat{\beta}} \right) - \left(\frac{t}{\hat{\beta}} \right)^{\hat{\gamma}} \ln \left(\frac{t}{\hat{\beta}} \right) \right]
\end{aligned} \quad (2.18)$$

Turunan kedua dari *ln-likelihood* dari persamaan 2.15.

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 \ln L(\beta, \gamma)}{\partial \beta^2} &= \sum_{i=1}^n \left[\frac{1}{\hat{\beta}^2} + \frac{(\hat{\gamma}-1)}{\hat{\beta}^2} - \frac{\hat{\gamma}(\hat{\gamma}+1)}{\hat{\beta}^2} \left(\frac{t}{\hat{\beta}} \right)^{\hat{\gamma}} \right] \\
\frac{\partial^2 \ln L(\beta, \gamma)}{\partial \gamma^2} &= - \sum_{i=1}^n \left[\frac{1}{\hat{\gamma}^2} + \left(\frac{t}{\hat{\beta}} \right)^{\hat{\gamma}} \left(\ln \left(\frac{t}{\hat{\beta}} \right) \right)^2 \right] \\
\frac{\partial^2 \ln L(\beta, \gamma)}{\partial \beta \partial \gamma} &= \sum_{i=1}^n \left[-\frac{1}{\hat{\beta}} + \left(\frac{t}{\hat{\beta}} \right)^{\hat{\gamma}} \left\{ \frac{1}{\hat{\beta}} - \frac{\hat{\gamma}}{\hat{\beta}} \ln \left(\frac{t}{\hat{\beta}} \right) \right\} \right]
\end{aligned} \quad (2.19)$$

Dari fungsi *ln likelihood* pada persamaan dapat diperoleh turunan pertama untuk masing-masing parameter dalam model regresi Weibull. namun persamaan tersebut kemungkinan tidak dapat diselesaikan secara analitis untuk mendapatkan hasil eksplisit untuk estimator maksimum likelihood (MLE). Namun dapat diselesaikan secara numerik, yaitu menggunakan prosedur Newton-Raphson.

$$\delta^{(l+1)} = \delta^{(l)} - \mathbf{D}^{-1}(\delta^{(l)}) \mathbf{g}(\delta^{(l)})$$

Dimana $\delta = [\beta, \gamma]$ dan $\mathbf{g}(\delta)$ adalah vektor yang merupakan turunan pertama fungsi $\ln L(\beta, \gamma)$ terhadap parameter β, γ .

Turunan parsial kedua dari fungsi *ln likelihood* selanjutnya digunakan untuk membentuk suatu matrik Hessian ($\mathbf{D}(\delta)$) yang berisi turunan parsial kedua dari fungsi *ln likelihood* tersebut. Matriks Hessian inilah yang selanjutnya digunakan dalam proses iterasi Newton-Raphson. Kemudian mencari nilai $\hat{\delta}$ yang konvergen yaitu iterasi akan berhenti apabila nilai

$$\left\| \hat{\delta}^{(l+1)} - \hat{\delta}^{(l)} \right\| < \varepsilon, \varepsilon \text{ adalah bilangan yang sangat kecil tetapi } > 0$$

2.7 Regresi Weibull

Model Weibull adalah model *survival* dengan *survival time* yang mengikuti distribusi Weibull memiliki parameter *scale* (β) dan parameter *shape* (γ) dengan asumsi *accelerated failure time* (AFT). Rumus AFT dari distribusi Weibull berdasarkan persamaan 2.4 adalah sebagai berikut. (Kleinbum & Klein, 2012).

$$\begin{aligned} S(t) &= 1 - F(t) \\ &= 1 - \left(1 - \exp \left(- \left(\frac{t}{\beta} \right)^\gamma \right) \right) \\ S(t) &= \exp(-\beta t^\gamma) \end{aligned} \quad (2.20)$$

Asumsi *accelerated failure time* (AFT) adalah variabel penjelas independen terhadap waktu. Hal tersebut dapat diketahui melalui plot $\ln_e[-\ln_e S(t)]$ terhadap waktu *survival* (t) untuk setiap variabel independen membentuk pola yang sejajar. Fungsi *hazard* pada regresi Weibull ditunjukkan pada persamaan 2.20.

$$h(t) = \beta \gamma t^{\gamma-1} \quad (2.21)$$

Dimana $\beta = \exp(\alpha_0 + \alpha_1 X_1 + \alpha_2 X_2 + \dots + \alpha_j X_j)$ dengan t adalah waktu *survival*, X adalah variabel independen.

2.8 Regresi Cox

Regresi *cox* merupakan salah satu dari analisis *survival* yang paling umum digunakan daripada model regresi, karena tidak memiliki asumsi mengenai sifat dan bentuk seperti asumsi pada regresi lain, distribusi yang digunakan sesuai dengan distribusi variabel dependen. Model dasar untuk data *survival* adalah model *proportional hazard* yang diusulkan oleh Cox dan dikenal sebagai regresi *Cox-Hazard* (Cox, 1972).

2.8.1 Pemodelan *Proportional Hazard*

Model umum *cox proportional hazard* dapat dilihat pada persamaan 2.22 (Kleinbum & Klein, 2012)

$$h(t) = h_0(t) e^{\sum_{i=1}^I \lambda_i X_i} \quad (2.22)$$

Dimana $h_0(t)$ adalah fungsi *hazard* untuk individu dengan nilai variabel independen adalah nol, maka fungsi $h_0(t)$ disebut *baseline hazard function*.

2.8.2 Estimasi Parameter Regresi Cox

Model terbaik didapatkan dengan melakukan estimasi koefisien variabel independen x_1, x_2, \dots, x_j yaitu $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_j$. Koefisien λ pada model *hazard* proporsional dapat diestimasi menggunakan metode *Maksimum Likelihood* (MLE). Apabila terdapat n sampel, dengan urutan waktu *failure* $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(j)}$ dan D_i merupakan himpunan waktu yang berisiko pada waktu t yang terdiri dari semua individu dengan waktu *survival*-nya. Fungsi parsial *likelihood* untuk model *hazard* proporsional adalah sebagai berikut.

$$L(\lambda) = \prod_{i=1}^k \left[\int_0^{\infty} \prod_{j \in D_i} \{1 - \exp(-\varphi_{ij}t)\} \exp(-t) dt \right] \quad (2.23)$$

dengan

$$\varphi_{ij} = \frac{w_j}{\sum_{l \in D_i} w_l}$$

Fungsi *ln-likelihood* dari persamaan (2.23) adalah sebagai berikut.

$$\begin{aligned} \ln \{L(\lambda)\} &= \ln \left\{ \prod_{i=1}^k \left[\int_0^{\infty} \prod_{j \in D_i} \{1 - \exp(-\varphi_{ij}t)\} \exp(-t) dt \right] \right\} \\ \ln \{L(\lambda)\} &= \sum_{i=1}^k \ln \left\{ \int_0^{\infty} \prod_{j \in D_i} \{1 - \exp(-\varphi_{ij}t)\} \exp(-t) dt \right\} \end{aligned} \quad (2.24)$$

Berdasarkan persamaan (2.24), maka dapat dicari turunan pertama dan kedua.

$$\frac{\partial L(\boldsymbol{\lambda})}{\partial \varphi_{im}} = \sum_{i=1}^k \ln \left\{ \int_0^{\infty} \prod_{j \in D_i, j \neq m} \{1 - \exp(-\varphi_{ij}t)\} t \exp(-\lambda_{im}t) \exp(-t) dt \right\} \quad (2.25)$$

$$\frac{\partial^2 L(\boldsymbol{\beta})}{\partial \varphi_{im} \partial \varphi_{in}} = \sum_{i=1}^k \ln \left\{ \int_0^{\infty} \prod_{j \in D_i, j \neq m, j \neq n} \{1 - \exp(-\varphi_{ij}t)\} t^2 \exp(-\{\varphi_{im}t + \varphi_{in}t\}) \exp(-t) dt \right\} \quad (2.26)$$

$$\frac{\partial^2 L(\boldsymbol{\beta})}{\partial \varphi_{im} \partial \varphi_{in}} = \sum_{i=1}^k \ln \left\{ - \int_0^{\infty} \prod_{j \in D_i, j \neq m} \{1 - \exp(-\varphi_{ij}t)\} t^2 \exp(-\varphi_{im}t) \exp(-t) dt \right\}$$

Iterasi numerik dengan metode Newton-Raphson digunakan karena turunan pertama implisit (Collet, 1994). $\mathbf{H}(\boldsymbol{\lambda})$ merupakan matrik hessian berukuran $p \times p$ yang berisi turunan kedua dari fungsi *ln-likelihood*, maka estimasi parameter pada iterasi ke $(l+1)$ adalah $\boldsymbol{\lambda}^{(l+1)} = \boldsymbol{\lambda}^{(l)} - \mathbf{H}^{-1}(\boldsymbol{\lambda}^{(l)}) \mathbf{g}(\boldsymbol{\lambda}^{(l)})$. Iterasi akan berhenti jika $\|\boldsymbol{\lambda}^{(l+1)} - \boldsymbol{\lambda}^{(l)}\| \leq \varepsilon$, dimana ε merupakan suatu bilangan yang sangat kecil.

2.8.3 Asumsi *Proportional Hazard*

Asumsi yang harus dipenuhi dalam regresi *Cox* adalah asumsi *proportional hazard* (PH). Asumsi PH diartikan sebagai keadaan HR bersifat konstan terhadap waktu, artinya bahwa

risiko suatu individu proportional terhadap individu lainnya, dan independen terhadap waktu (Kleinbum & Klein, 2012). Asumsi PH dapat diuji melalui pengujian statistik, yaitu melalui *goodness-of-fit* (GOF). Berikut ini pengujian hipotesis yang digunakan.

$$H_0 : \rho = 0$$

$$H_0 : \rho \neq 0$$

Statistik uji :

$$r_{RT, PR_i} = \frac{\sum_{j=1}^r (PR_{ij} - \overline{PR}_{ij})(RT_j - \overline{RT}_j)}{\sqrt{\sum_{j=1}^r (PR_{ij} - \overline{PR}_{ij})^2} \sqrt{\sum_{j=1}^r (RT_j - \overline{RT}_j)^2}} \quad (2.27)$$

dimana

PR_{ij} = residual *Schoenfeld* untuk variabel ke- i individu yang mengalami *event* pada waktu $t_{(j)}$

RT_j = *rank time* pada waktu $t_{(j)}$

Tolak H_0 jika $F_{\frac{(n-2)r^2}{1-r^2}} > F_{tabel}$ atau $p\text{-value} < \alpha$

Model *Cox Proportional Hazard* dikatakan memenuhi asumsi PH jika $F_{\frac{(n-2)r^2}{1-r^2}}$ lebih kecil dari F_{tabel} atau $p\text{-value}$

Goodness-of-fit lebih besar dari α . Pengujian ini menghasilkan satu nilai statistik uji untuk masing-masing variabel prediktor.

2.9 Pengujian Parameter

Pengujian hipotesis terdiri atas dua bagian yaitu pengujian hipotesis secara serentak dan pengujian hipotesis secara parsial.

2.9.1 Pengujian Parameter pada Regresi Weibull

Berikut ini pengujian hipotesis yang digunakan.

a. Pengujian serentak

Hipotesis :

$$H_0 : \alpha_1 = \alpha_2 = \dots = \alpha_j = 0$$

$$H_1 : \text{minimal ada satu } \alpha_j \neq 0, j = 1, 2, \dots, J$$

Statistik uji :

$$G^2 = -2 \ln \frac{L(\hat{\omega})}{L(\hat{\Omega})} = 2 \ln L(\hat{\Omega}) - 2 \ln L(\hat{\omega}) \quad (2.28)$$

Tolak H_0 jika $G_{hitung}^2 > \chi_{J, \alpha}^2$ atau $p\text{-value} < \alpha$

b. Pengujian parsial

Hipotesis :

$$H_0 : \alpha_j = 0$$

$$H_1 : \alpha_j \neq 0, j = 1, 2, \dots, J$$

Statistik uji :

$$W = \frac{\hat{\alpha}_j^2}{\text{var}(\hat{\alpha}_j)} \quad (2.29)$$

Tolak H_0 jika $W_{hit} > \chi_{\alpha, 1}^2$ atau $p\text{-value} < \alpha$

2.9.2 Pengujian Parameter pada Regresi Cox Proportional Hazard

a. Pengujian serentak

Hipotesis :

$$H_0 : \lambda_1 = \lambda_2 = \dots = \lambda_j = 0$$

$$H_1 : \text{minimal ada satu } \lambda_j \neq 0, j = 1, 2, \dots, J$$

Statistik uji :

$$G^2 = -2 \ln \frac{L(\hat{\omega})}{L(\hat{\Omega})} = 2 \ln L(\hat{\Omega}) - 2 \ln L(\hat{\omega}) \quad (2.30)$$

Tolak H_0 jika $G_{hitung}^2 > \chi_{J,\alpha}^2$ atau $p\text{-value} < \alpha$

b. Pengujian parsial

Hipotesis :

$$H_0 : \lambda_j = 0$$

$$H_1 : \lambda_j \neq 0, \quad j = 1, 2, \dots, J$$

Statistik uji :

$$W = \frac{\hat{\lambda}_j^2}{\text{var}(\hat{\lambda}_j)} \quad (2.31)$$

Tolak H_0 jika $W_{hit} > \chi_{\alpha,1}^2$ atau $p\text{-value} < \alpha$

2.10 Seleksi Model Terbaik

Seleksi model terbaik digunakan untuk mendapatkan model terbaik yang dapat menggambarkan hubungan antara waktu *survival* dengan beberapa variabel independen secara tepat. Cara untuk membandingkan sejumlah kemungkinan model dengan berdasarkan *Akaike Information Criterion* (AIC) (Collet, 1994). Nilai AIC berdasarkan regresi Weibull dapat diperoleh dari persamaan 2.32.

$$AIC = -2 \ln L(\hat{\delta}) + 2k \quad (2.32)$$

$L(\hat{\delta})$ adalah nilai *likelihood* dengan $\delta = [\beta \gamma]$ dan k adalah jumlah parameter. Nilai AIC berdasarkan regresi Weibull dapat diperoleh dari persamaan 2.33.

$$AIC = -2 \ln L(\hat{\lambda}) + 2k \quad (2.33)$$

$L(\hat{\lambda})$ adalah nilai *likelihood* dan k adalah jumlah parameter. Beberapa prosedur seleksi untuk menentukan model terbaik dari

sejumlah kombinasi adalah seleksi *forward*, eliminasi *backward*, dan *stepwise*. Pada penelitian ini seleksi yang digunakan adalah eliminasi *backward*.

2.11 Hazard Ratio

Hazard ratio adalah suatu ukuran yang digunakan untuk mengetahui risiko. *Hazard Ratio* merupakan perbandingan diantara *hazard* individu dengan kondisi variabel prediktor x pada kategori sukses dengan kategori gagal. Misal X adalah variabel prediktor dengan dua kategori yaitu 0 dan 1. Hubungan antara variabel x dan $h(t)$ dinyatakan dengan $h(t/x)$ dimana *hazard ratio* untuk individu dengan $x=1$ dibandingkan $x=0$.

2.11.1 Hazard Ratio pada Regresi Weibull

Hazard Ratio pada regresi Weibull ditunjukkan pada persamaan 2.34.

$$HR\hat{=}\frac{h_0(t \mid x = 1)}{h_0(t \mid x = 0)} = \frac{h_0(t)e^{\alpha}}{h_0(t)} = e^{\alpha} \quad (2.34)$$

Nilai *hazard ratio* tersebut memiliki arti bahwa tingkat kecepatan terjadinya *failure event* pada individu dengan kategori $x=1$ adalah sebesar nilai *hazard ratio* kali tingkat kecepatan terjadinya risiko *failure event* pada individu dengan kategori $x=0$. Untuk variabel independen kontinu, nilai *hazard ratio* ditunjukkan sebagai berikut.

$$HR\hat{=}\frac{h_0(t \mid x = \alpha + 1)}{h_0(t \mid x = \alpha)} = e^{\alpha} \quad (2.35)$$

Nilai dari *hazard ratio* memiliki interpretasi bahwa perbandingan *hazard ratio* antara individu dengan x lebih besar 1 satuan dibanding individu lain.

2.11.2 Hazard Ratio pada Regresi Cox Proportional Hazard

Hazard Ratio pada regresi Weibull ditunjukkan pada persamaan 2.36.

$$HR = \frac{h_0(t | x = 1)}{h_0(t | x = 0)} = \frac{h_0(t)e^{\lambda}}{h_0(t)} = e^{\lambda} \quad (2.36)$$

Nilai *hazard ratio* tersebut memiliki arti bahwa tingkat kecepatan terjadinya *failure event* pada individu dengan kategori $x=1$ adalah sebesar nilai *hazard ratio* kali tingkat kecepatan terjadinya risiko *failure event* pada individu dengan kategori $x=0$. Untuk variabel independen kontinu, nilai *hazard ratio* ditunjukkan sebagai berikut.

$$HR = \frac{h_0(t | x = \lambda + 1)}{h_0(t | x = \alpha)} = e^{\lambda} \quad (2.37)$$

Nilai dari *hazard ratio* memiliki interpretasi bahwa perbandingan *hazard ratio* antara individu dengan x lebih besar 1 satuan dibanding individu lain.

2.12 Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (PERKENI, 2011). Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi diabetes melitus tipe I yang dikenal sebagai *insulin-dependent* atau *childhood onset diabetes*, ditandai dengan kurangnya produksi insulin yang disebabkan karena faktor keturunan dan diabetes tipe II yang dikenal dengan *non-insulin-dependent* atau *adult-onset diabetes*, disebabkan ketidakmampuan tubuh menggunakan insulin secara efektif yang kemudian mengakibatkan kelebihan berat badan dan kurang aktivitas yang disebabkan peralihan gaya hidup.

Diagnosis diabetes melitus ditentukan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Guna penentuan diagnosis diabetes melitus, pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Penggunaan bahan darah utuh, vena ataupun kapiler tetap dapat dipergunakan dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO.

Sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler.

Diagnosis diabetes melitus dapat dideteksi melalui tiga cara. Pertama jika keluhan klasik ditemukan, maka pemeriksaan gula darah acak ≥ 200 mg/dl sudah cukup untuk memperkuat diagnosis diabetes melitus, kadar gula darah acak normalnya 70-125 mg/dl. Gula darah acak (GDA) merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir. Kedua dengan pemeriksaan gula darah puasa atau sering dikenal dengan *blood sugar nuchter* (BSN). Kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl cukup untuk memperkuat diagnosis diabetes melitus, kadar gula darah puasa normalnya 70-110 mg/dl. Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan hingga 8 jam. Ketiga dengan tes glukosa 2 jam pos prandial (2JPP). Tes ini hampir sama dengan tes gula darah puasa tetapi setelah puasa 2 jam terlebih dahulu. Sebelum tes pasien biasanya dianjurkan untuk makan terlebih dahulu dan kemudian baru dilakukan pemeriksaan. Kadar gula darah 2JPP ≥ 200 mg/dl sudah cukup untuk memperkuat diagnosis diabetes melitus. Kadar darah 2JPP normalnya 100-150 mg/dl.

Penderita diabetes melitus rentan terhadap serangkaian komplikasi kronis yang menyebabkan kematian, jika kadar gula darah tidak terkontrol dengan baik misalnya hiperglikemia dimana jumlah glukosa yang beredar berlebihan dalam plasma darah atau ≥ 200 mg/dl, ulkus merupakan luka terbuka pada permukaan kulit karena kematian jaringan yang luas dan disertai invasif kuman saprofit yang menyebabkan ulkus berbau, terutama pada bagian kaki dan hipertensi, suatu keadaan ketika tekanan darah di pembuluh darah meningkat secara kronis atau $\geq 140/90$ mmHg (PERKENI, 2011).

2.13 Penelitian Sebelumnya

Penelitian sebelumnya mengenai diabetes melitus tipe II pernah dilakukan sebelumnya dilakukan oleh Gradiana (2014) di

Rumah Sakit Haji Surabaya dan diperoleh hasil bahwa variabel-variabel yang mempengaruhi diabetes melitus tipe II antara lain variabel gula darah 2 jam *post prandial*, tekanan darah *diastolic*, dan usia. Berdasarkan analisis menggunakan metode *hybrid* analisis diskriminan dan algoritma genetika diperoleh ketepatan akurasi yang tinggi sebesar 92,31% dibandingkan menggunakan metode analisis diskriminan dengan ketepatan klasifikasi sebesar 84,6%.

Penelitian mengenai perbandingan antara regresi *Cox Proportional Hazard* dengan regresi Weibull pernah dilakukan oleh Muthmainnah (2007) dengan hasil jika distribusi dari *survival time* tidak diketahui, maka *Cox Proportional Hazard* lebih baik dibandingkan dengan model parametrik. Jika distribusi diketahui, maka model parametrik (dengan distribusi yang sesuai) memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan model *Cox Proportional Hazard*. Walaupun tidak lebih baik daripada model parametrik, tetapi model *Cox Proportional Hazard* tetap cocok untuk memodelkan data.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Sumber Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang diperoleh dari data rekam medis pasien penderita diabetes melitus tipe II yang pernah menjalani rawat inap di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi pada periode 2013. *Start point* pada penelitian ini adalah Juni 2013 dan *end point* pada Desember 2013. Waktu awal pada penelitian adalah tanggal masuk pasien rawat inap diabetes melitus tipe II dan kejadian akhir pada penelitian adalah tanggal pasien rawat inap diabetes melitus tipe II yang dinyatakan keluar Rumah Sakit dalam keadaan sudah mengalami perbaikan kondisi klinis. Skala pengukuran pada penelitian adalah lama pasien diabetes melitus yang rawat inap di Rumah Sakit dalam satuan hari. Jumlah data yang digunakan sebanyak 59 pasien penderita diabetes melitus tipe II. Data waktu *survival* yang digunakan adalah kondisi dimana pasien mulai menjalani rawat inap di rumah sakit dengan diagnosa terkena diabetes melitus hingga pasien dinyatakan boleh pulang dengan kondisi membaik. Diabetes terkendali dengan baik apabila kadar gula darah mencapai kadar normal serta kadar lipid dan A1C juga mencapai kadar yang diharapkan. Demikian pula status gizi dan tekanan darah. *Event* pada penelitian ini adalah perbaikan klinis kondisi pasien diabetes melitus tipe II. Pada 59 pasien tersebut tidak ditemukan adanya data tersensor. Data secara lengkap dapat dilihat pada Lampiran 1,

3.2 Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari variabel dependen dan variabel independen. Berikut adalah variabel-variabel yang digunakan dalam penelitian

1. Variabel Dependen

Variabel independen dalam penelitian ini adalah data *survival* yaitu waktu yang diperlukan pasien untuk bertahan

hidup dari waktu awal pasien penderita diabetes melitus tipe II menjalani rawat inap (*start point*) hingga waktu akhir, yaitu ketika pasien keluar dari rumah sakit dan dinyatakan telah mengalami perbaikan kondisi klinis (*failure event*) yang dilambangkan dengan T dengan satuan waktu dalam hari.

Perbedaan antara analisis *survival* dengan analisis statistik lainnya adalah adanya data tersensor. Status pasien dikategorikan sebagai berikut.

0 = tersensor

1 = tidak tersensor

2. Variabel Independen

Variabel independen yang digunakan dalam penelitian ini berupa data faktor-faktor yang diduga mempengaruhi perbaikan kondisi klinis penderita diabetes melitus tipe II, yaitu.

a. Jenis Kelamin

Variabel jenis kelamin pasien penderita diabetes melitus tipe II dikategorikan sebagai berikut.

0 = laki-laki

1 = perempuan

b. Usia

Variabel usia merupakan usia pasien penderita diabetes melitus tipe II ketika berada dalam perawatan di RSUD Ngudi Waluyo, Wlingi.

c. Kadar gula darah 2 jam pos prandial (2JPP)

Variabel ini merupakan kadar gula darah dua jam puasa ketika pasien penderita diabetes melitus dinyatakan dirawat inap di RSUD Ngudi Waluyo dengan kondisi normal 100-150 mg/dl

d. Kadar gula darah puasa/*blood sugar nuchter* (BSN)

Variabel ini merupakan kadar gula darah puasa ketika pasien penderita diabetes melitus dinyatakan dirawat inap di RSUD Ngudi Waluyo dengan kondisi normal 70-110 mg/dl.

- e. Kadar gula darah acak (GDA)
Variabel ini merupakan kadar gula darah sewaktu ketika pasien penderita diabetes melitus dinyatakan dirawat inap di RSUD Ngudi Waluyo dengan kondisi normal 70-125 mg/dl
- f. Tekanan darah sistolik
Variabel ini merupakan tekanan darah sistolik pasien penderita diabetes melitus tipe II ketika pertama kali diperiksa dengan kondisi normal 120-140 mmHg
- g. Tekanan darah diastolik
Variabel ini merupakan tekanan darah diastolik pasien penderita diabetes melitus tipe II ketika pertama kali diperiksa dengan kondisi normal 80-90 mmHg.
- h. Kebiasaan merokok
Variabel kebiasaan merokok penderita diabetes melitus tipe II dikategorikan sebagai berikut.
0 = merokok
1 = tidak merokok
- i. Hiperglikemia
Jumlah glukosa yang beredar berlebihan dalam plasma darah atau ≥ 200 mg/dl, dikategorikan sebagai berikut.
0 = ya
1 = tidak
- j. Ulkus
Luka terbuka pada permukaan kulit karena kematian jaringan yang luas dan disertai invasif kuman saprofit yang menyebabkan ulkus berbau, terutama pada bagian kaki. Dikategorikan sebagai berikut.
0 = ya
1 = tidak
- k. Hipertensi
Tekanan darah di pembuluh darah meningkat secara kronis atau $\geq 140/90$ mmHg, dikategorikan sebagai berikut.
0 = ya
1 = tidak

Variabel-variabel yang digunakan dalam penelitian ini diringkas pada Tabel 3.1 sebagai berikut.

Tabel 3.1 Variabel Penelitian

Variabel	Keterangan	Tipe	Kategori	Satuan
T	Lama pasien diabetes dirawat inap di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi	Kontinu	-	Hari
X ₁	Jenis kelamin pasien penderita diabetes Melitus tipe II	Kategorik	0 : laki-laki 1 : perempuan	-
X ₂	Usia pasien penderita diabetes melitus tipe II	Kontinu	-	Tahun
X ₃	Kadar gula darah 2JPP pasien penderita diabetes melitus tipe II	Kontinu	-	Mg/dl
X ₄	Kadar gula darah BSN pasien penderita diabetes melitus tipe II	Kontinu	-	Mg/dl
X ₅	Kadar gula darah acak (GDA) pasien penderita diabetes melitus tipe II	Kontinu	-	Mg/dl
X ₆	Tekanan darah sistolik pasien penderita diabetes melitus tipe II	Kontinu	-	mmHg
X ₇	Tekanan darah diastolik pasien penderita diabetes melitus tipe II	Kontinu	-	mmHg
X ₈	Kebiasaan merokok pasien penderita diabetes melitus tipe II	Kategorik	0: merokok 1 : tidak merokok	-
X ₉	Hiperglikemia	Kategorik	0 : ya 1 : tidak	-
X ₁₀	Ulkus	Kategorik	0 : ya 1 : tidak	-
X ₁₁	Hipertensi	Kategorik	0 : ya 1 : tidak	-

Struktur data untuk penelitian ini adalah

Tabel 3.2 Struktur Data

Pasien	T	Status	X_1	X_2	\dots	X_m
1	t_1	0	x_{11}	x_{21}	\dots	x_{m1}
2	t_2	1	x_{12}	x_{22}	\dots	x_{m2}
3	t_3	1	x_{13}	x_{23}	\dots	x_{m3}
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\ddots	\vdots
n	T_n	0	$x_{1,n}$	$x_{2,n}$	\dots	$x_{m,n}$

Status merupakan kondisi pasien yang dikategorikan, dimana 0 menyatakan bahwa pasien penderita diabetes melitus tipe II tersensor dan 1 menyatakan bahwa pasien penderita diabetes melitus tipe II tidak tersensor. Pasien dikatakan tersensor apabila keluar dari penelitian dengan sebab tertentu seperti meninggal atau mengundurkan diri ketika penelitian masih berlangsung dan pasien belum mengalami *event* padahal penelitian sudah berakhir.

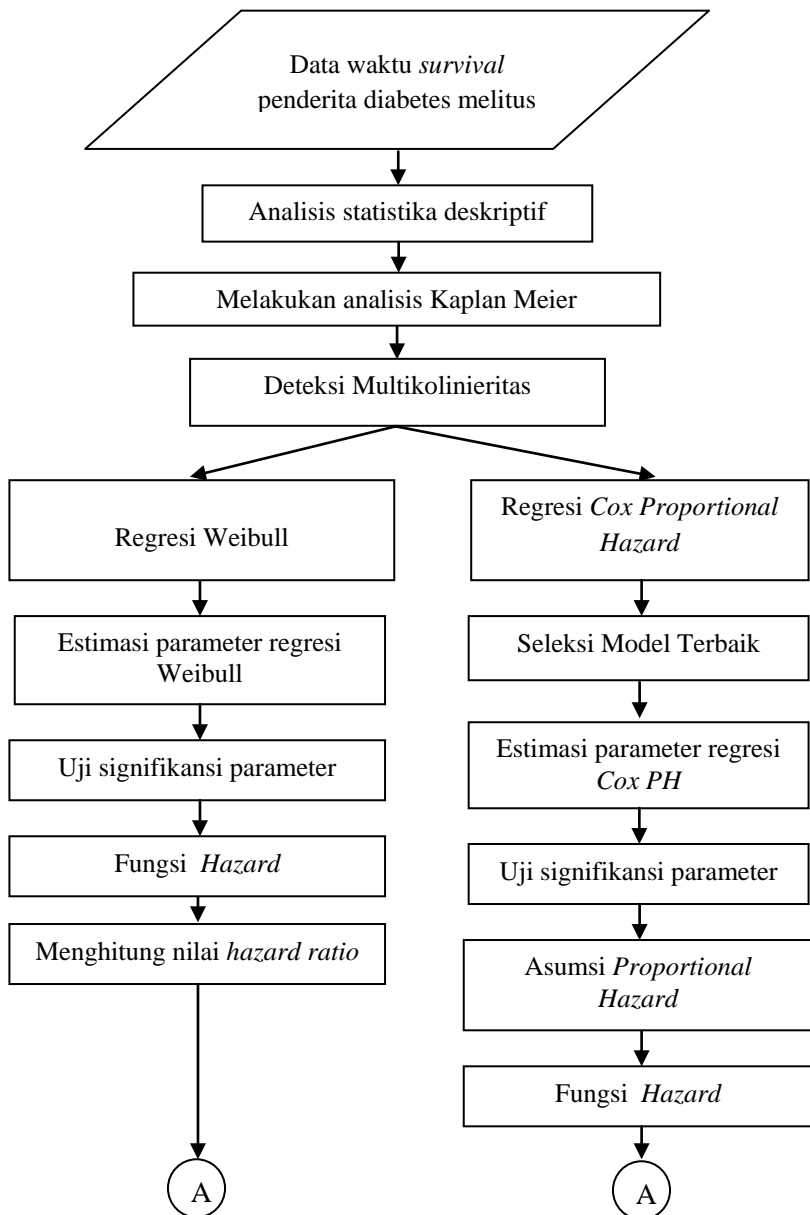
3.3 Langkah Analisis

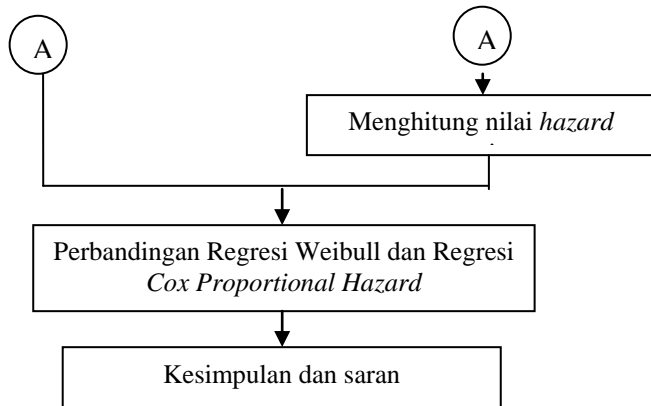
Langkah analisis yang dilakukan untuk mencapai tujuan penelitian dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Mengambil data rekam medis periode tahun 2013 dari pasien penderita diabetes melitus tipe II yang dirawat di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi.
2. Mengetahui karakteristik penderita diabetes melitus tipe II yang menjalani rawat inap di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi, maka langkah analisis yang dilakukan sebagai berikut.
 - a. Menentukan data *survival*.
 - b. Membuat statistika deskriptif untuk pasien diabetes melitus tipe II berdasarkan variabel prediktor yang bersifat kontinu.
 - c. Menganalisis karakteristik variabel independen yang bersifat kategorik berdasarkan nilai persentase pada *pie chart*.

3. Melakukan analisis Kaplan Meier untuk mengetahui probabilitas perbaikan klinis kondisi penderita diabetes melitus tipe II.
4. Melakukan uji *log rank* untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan penderita diabetes melitus tipe II pada variabel jenis kelamin, kebiasaan merokok, penderita dengan penyakit hiperglikemia, ulkus dan hipertensi.
5. Melakukan analisis, maka langkah analisis yang dilakukan adalah sebagai berikut.
 - a. Melakukan pengujian distribusi terhadap data waktu *survival* (T) dengan menggunakan statistik uji *Kolmogorov-Smirnov*
 - b. Melakukan uji multikolinieritas antar variabel independen yang digunakan.
 - c. Melakukan seleksi model terbaik dengan kriteria kebaikan model AIC regresi *Cox Proportional Hazard*.
 - d. Menghitung estimasi parameter dari regresi Weibull dan regresi *Cox proportional hazard*.
 - e. Melakukan uji signifikansi parameter regresi Weibull dan regresi *Cox proportional hazard*.
 - f. Mendapatkan fungsi *hazard* pada regresi Weibull serta mendapatkan asumsi *proportional hazard* pada regresi *Cox*.
 - g. Menghitung nilai *hazard ratio* dari variabel independen yang berpengaruh terhadap model untuk mengetahui perbandingan laju perbaikan klinis setiap kategori dari variabel independen pada regresi Weibull dan regresi *Cox proportional hazard*.
 - h. Membandingkan regresi Weibull dan regresi *Cox PH*.
6. Membuat kesimpulan dari hasil analisis dan pembahasan yang telah dilakukan.

Diagram alir proses analisis data sebagai berikut.





Gambar 3.1 Diagram Alir Penelitian

BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN

Diabetes melitus adalah bertambahnya kadar gula darah di dalam tubuh seseorang karena hormon insulin yang dihasilkan pankreas tidak mencukupi untuk menyeimbangkan kadar gula yang masuk dalam tubuh. Pada bab ini akan membahas deskripsi karakteristik dan faktor-faktor yang mempengaruhi perbaikan kondisi klinis penderita diabetes melitus tipe II di RSUD Ngudi Waluyo. Diabetes melitus tipe II merupakan diabetes yang disebabkan perubahan gaya hidup. Faktor risiko utamanya adalah pola makan yang tidak sehat, kegemukan, kurang aktivitas gerak, merokok dan gaya hidup yang tidak sehat.

4.1 Analisis Statistika Deskriptif

Statistika deskriptif digunakan untuk menggambarkan karakteristik dari faktor-faktor yang diduga mempengaruhi perbaikan kondisi klinis pasien penderita diabetes melitus tipe II. Faktor-faktor yang diduga mempengaruhi perbaikan klinis terdiri atas jenis kelamin, usia, kadar gula 2JPP, kadar gula BSN, GDA, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, kebiasaan merokok pasien, hiperglikemia, ulkus dan hipertensi. Pada Tabel 4.1 disajikan deskriptif dari variabel bebas yang memiliki kategori kontinu.

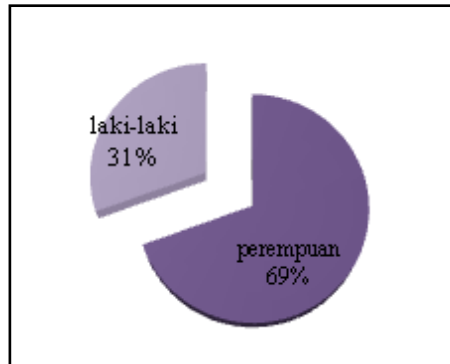
Tabel 4.1 Analisis Statistika Deskriptif

Variabel	Mean	StDev	Minimum	Maximum
Waktu <i>survival</i>	6,10	5,59	2	29
Usia	57,19	11,34	24	82
BSN	219,40	81,50	60	467
2JPP	259,61	64,91	116	404
GDA	377,40	134,10	118	623
Sistolik	152,88	32,22	100	260
Diastolik	87,63	20,29	40	140

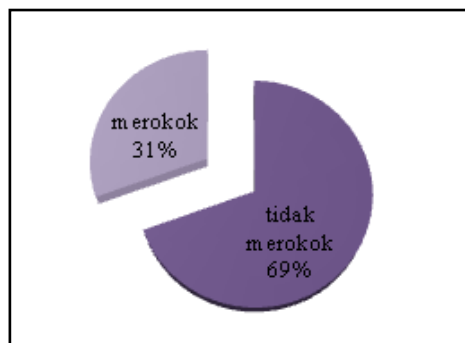
Pada Tabel 4.1 memberikan informasi bahwa dari 59 pasien yang menjalani rawat inap, rata-rata lama rawat inap

(waktu *survival*) pasien penderita diabetes melitus tipe II adalah 6 hari. Rawat inap paling sebentar adalah 2 hari dan paling lama 29 hari. Rata-rata usia penderita diabetes melitus tipe II adalah 57 tahun dengan standar deviasi sebesar 11,34 tahun dimana usia paling muda penderita diabetes melitus tipe II adalah 24 tahun dan usia paling tua adalah 82 tahun. Berdasarkan pemeriksaan gula darah BSN, 2JPP dan GDA, pasien penderita diabetes melitus tipe II pada masing-masing pemeriksaan memiliki rata-rata kadar gula darah sebesar 219,40 mg/dl 1, 259,61 mg/dl dan 377,4 mg/dl yang merupakan kondisi tidak normal.

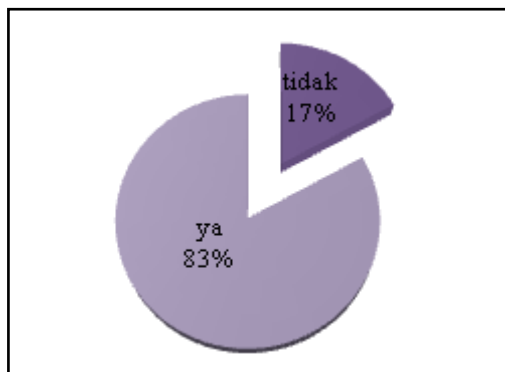
Analisis deskriptif menggunakan *pie chart* disajikan dalam gambar berikut.



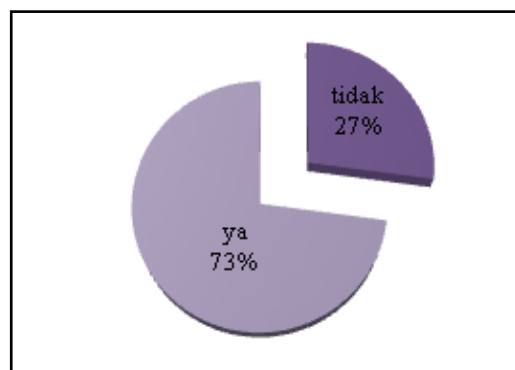
Gambar 4.1 *Pie Chart* Jenis Kelamin



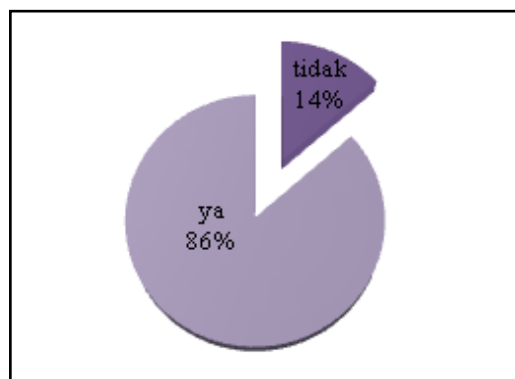
Gambar 4.2 *Pie Chart* Kebiasaan Merokok



Gambar 4.3 *Pie Chart* Hipertensi



Gambar 4.4. *Pie Chart* Ulkus



Gambar 4.5 *Pie Chart* Hiperglikemia

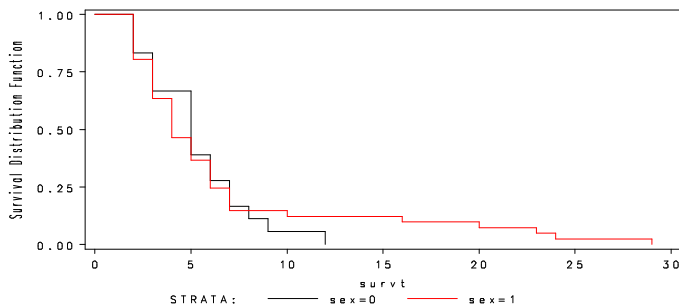
Pie chart di atas menjelaskan bahwa pasien penderita diabetes melitus di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi paling banyak diderita oleh kelompok pasien perempuan sebanyak 69 persen (41 pasien). Dari 41 pasien, kelompok pasien perempuan adalah bukan perokok. Selain itu, pasien penderita diabetes melitus tipe II mayoritas menderita hipertensi yaitu sebanyak 83 persen. Hipertensi merupakan keadaan tekanan darah diluar batas normal atau tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg. Penderita diabetes melitus tipe II juga banyak yang terserang ulkus yaitu sebanyak 73 persen (43 pasien). Ulkus merupakan luka terbuka pada permukaan kulit karena kematian jaringan yang luas. Selain terserang ulkus dan hipertensi, sebanyak 86 persen (51 pasien) pasien penderita diabetes melitus tipe II menderita hiperglikemia.

4.2 Analisis Kaplan Meier dan Uji Log Rank

Mendiskripsikan waktu *survival* bertujuan untuk mengetahui karakteristik waktu *survival* pasien diabetes melitus tipe II berdasarkan data kategorik. Karakteristik dapat dideskripsikan menggunakan kurva Kaplan Meier. Sedangkan uji *log rank* digunakan untuk membandingkan waktu *survival* dalam grup yang berbeda.

4.2.1 Kurva Kaplan Meier pada Jenis Kelamin

Jenis kelamin diduga berpengaruh terhadap waktu *survival* pasien diabetes melitus tipe II. Berikut merupakan kurva Kaplan Meier dari jenis kelamin pasien penderita diabetes melitus tipe II dengan kategori 0 (laki-laki) dan 1 (perempuan).



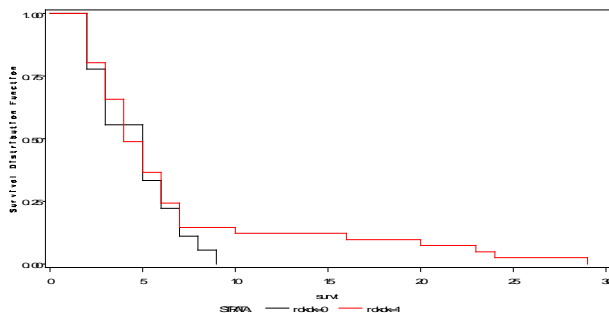
Gambar 4.6 Kaplan Meier pada Jenis Kelamin

Gambar 4.6 menunjukkan bahwa posisi kurva pasien perempuan lebih sering berada di atas kurva pasien laki-laki. Kurva *kaplan meier* yang terbentuk menjelaskan bahwa peluang tidak mengalami perbaikan kondisi klinis pada pasien dengan jenis kelamin perempuan lebih besar daripada pasien dengan jenis kelamin laki-laki. Artinya, waktu *survival* pasien dengan jenis kelamin laki-laki lebih baik daripada pasien dengan jenis kelamin perempuan.

Untuk menguji apakah terdapat perbedaan antar kurva *survival* maka dilakukan uji *log rank*. Dari hasil perhitungan diperoleh nilai *log rank* sebesar 0,0545 jika dibandingkan dengan *chi-square* dengan derajat bebas satu didapatkan nilai sebesar 3,841 sehingga tolak H_0 . Selain itu didapatkan *p-value* sebesar 0,0155 jika dibandingkan dengan nilai α sebesar 0,05 maka gagal tolak H_0 . Artinya tidak ada perbedaan antara kurva *survival* laki-laki dan perempuan, sehingga jenis kelamin tidak mempengaruhi waktu *survival* pasien, sehingga waktu perbaikan kondisi klinis pasien yang berjenis kelamin laki-laki dan perempuan tidak berbeda secara signifikan.

4.2.2 Kurva Kaplan Meier pada Kebiasaan Merokok

Kebiasaan merokok diduga berpengaruh terhadap waktu *survival* pasien diabetes melitus tipe II. Berikut merupakan kurva Kaplan Meier dari kebiasaan merokok pasien penderita diabetes melitus tipe II dengan kategori 0 (merokok) dan 1 (tidak merokok).



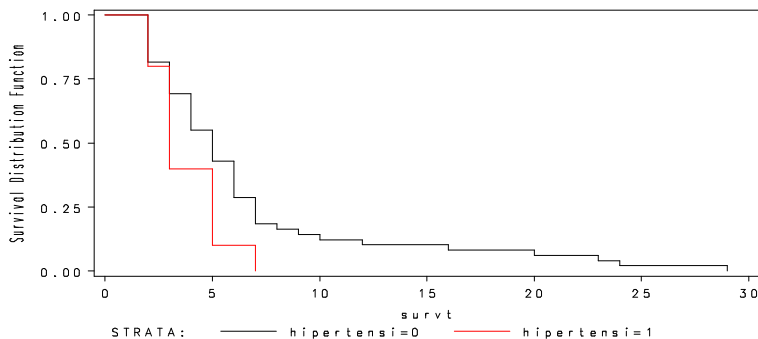
Gambar 4.7 Kaplan Meier pada Kebiasaan Merokok

Gambar 4.7 menunjukkan bahwa posisi kurva pasien tidak merokok berada diatas kurva pasien merokok. Kurva Kaplan Meier yang terbentuk menjelaskan bahwa peluang tidak mengalami perbaikan kondisi klinis pada pasien merokok lebih besar daripada pasien tidak merokok. Artinya, waktu *survival* pasien tidak merokok lebih baik daripada pasien merokok.

Untuk menguji apakah terdapat perbedaan antar kurva *survival* maka dilakukan uji *log rank*. Dari hasil perhitungan diperoleh nilai *log rank* sebesar 0,1545 jika dibandingkan dengan *chi-square* dengan derajat bebas satu didapatkan nilai sebesar 3,841 sehingga tolak H_0 . Selain itu didapatkan *p-value* sebesar 0,6943 jika dibandingkan dengan nilai α sebesar 0,05 maka gagal tolak H_0 . Artinya tidak ada perbedaan antara kurva *survival* pasien merokok dan tidak merokok, sehingga waktu perbaikan kondisi klinis pasien dengan kebiasaan merokok dan tidak merokok tidak berbeda secara signifikan.

4.2.3 Kurva Kaplan-Meier pada Hipertensi

Hipertensi diduga berpengaruh terhadap waktu *survival* pasien diabetes melitus tipe II. Berikut merupakan kurva Kaplan Meier dari statushipertensi yang diderita pasien penderita diabetes melitus tipe II dengan kategori 0 (ya) dan 1 (tidak).



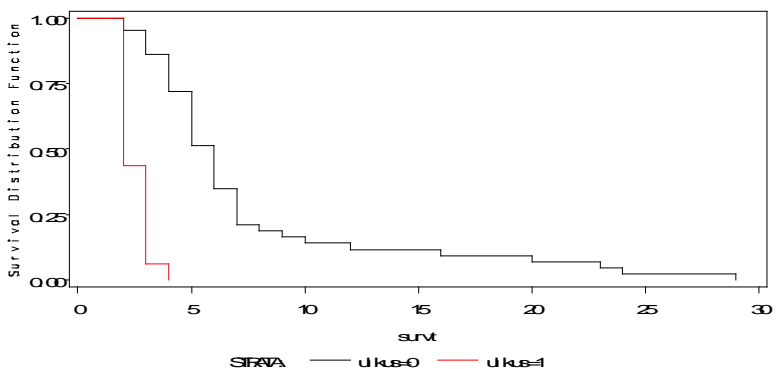
Gambar 4.8 Kaplan Meier pada Hipertensi

Gambar 4.8 menunjukkan bahwa posisi kurva pasien dengan hipertensi berada diatas kurva pasien tanpa hipertensi. Kurva Kaplan Meier yang terbentuk menjelaskan bahwa peluang tidak mengalami perbaikan kondisi klinis pada pasien dengan hipertensi lebih besar daripada pasien tanpa hipertensi. Artinya, waktu *survival* pasien tanpa hipertensi lebih baik daripada pasien dengan hipertensi.

Untuk menguji apakah terdapat perbedaan antar kurva *survival* maka dilakukan uji *log rank*. Dari hasil perhitungan diperoleh nilai *log rank* sebesar 3,5719 jika dibandingkan dengan *chi-square* dengan derajat bebas satu didapatkan nilai sebesar 3,841 sehingga tolak H_0 . Selain itu didapatkan *p-value* sebesar 0,05 jika dibandingkan dengan nilai α sebesar 0,05 maka tolak H_0 . Artinya ada perbedaan antara kurva *survival* pasien dengan hipertensi dan tanpa hipertensi, sehingga waktu perbaikan kondisi klinis pasien dengan hipertensi dan tanpa hipertensi berbeda secara signifikan.

4.2.4 Kurva Kaplan Meier pada Ulkus

Ulkus diduga berpengaruh terhadap waktu *survival* pasien diabetes melitus tipe II. Berikut merupakan kurva Kaplan Meier dari ulkus yang diderita pasien penderita diabetes melitus tipe II dengan kategori 0 (ya) dan 1 (tidak).



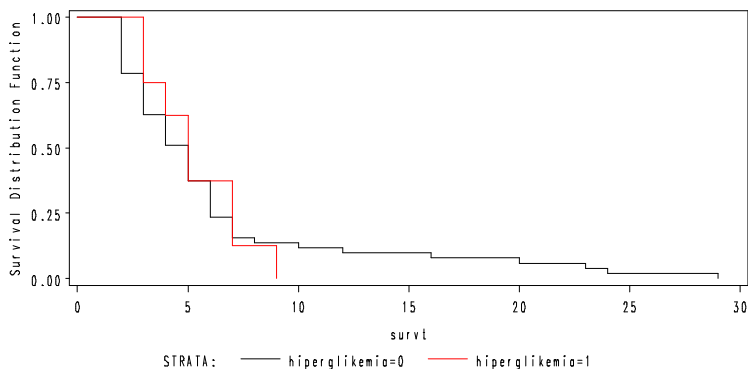
Gambar 4.9 Kaplan Meier pada Ulkus

Gambar 4.9 menunjukkan bahwa posisi kurva pasien dengan ulkus berada diatas kurva pasien tanpa ulkus. Kurva Kaplan Meier yang terbentuk menjelaskan bahwa peluang tidak mengalami perbaikan kondisi klinis pada pasien dengan ulkus lebih besar daripada pasien tanpa ulkus. Artinya, waktu *survival* pasien tanpa ulkus lebih baik daripada pasien dengan ulk.

Untuk menguji apakah terdapat perbedaan antar kurva *survival* maka dilakukan uji *log rank*. Dari hasil perhitungan diperoleh nilai *log rank* sebesar 43,7580 jika dibandingkan dengan *chi-square* dengan derajat bebas satu didapatkan nilai sebesar 3,841 sehingga tolak H_0 . Selain itu didapatkan *p-value* sebesar $<0,0001$ jika dibandingkan dengan nilai α sebesar 0,05 maka tolak H_0 . Artinya ada perbedaan antara kurva *survival* pasien dengan ulkus dan tanpa ulkus, sehingga waktu perbaikan kondisi klinis pasien dengan ulkus dan tanpa ulkus berbeda secara signifikan.

4.2.5 Kurva Kaplan Meier pada Hiperglikemia

Hiperglikemia diduga berpengaruh terhadap waktu *survival* pasien diabetes melitus tipe II. Berikut merupakan kurva Kaplan Meier dari hiperglikemia yang diderita pasien penderita diabetes melitus tipe II dengan kategori 0 (ya) dan 1 (tidak).



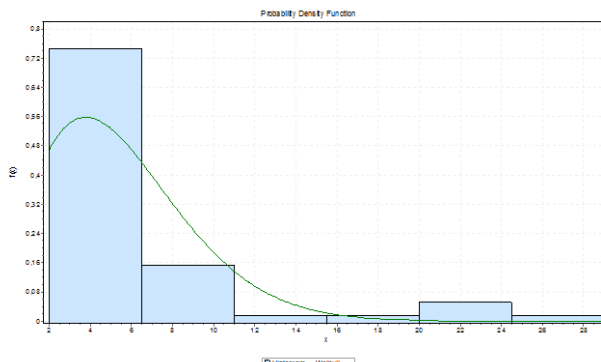
Gambar 4.10 Kaplan Meier pada Hiperglikemia

Gambar 4.10 menunjukkan bahwa kurva pasien dengan hiperglikemia lebih panjang daripada kurva pasien tanpa hiperglikemia. Kurva Kaplan Meier yang terbentuk menjelaskan bahwa peluang tidak mengalami perbaikan kondisi klinis pada pasien dengan hiperglikemia lebih besar daripada pasien tanpa hiperglikemia. Artinya, waktu *survival* pasien tanpa hiperglikemia lebih baik daripada pasien dengan hiperglikemia.

Untuk menguji apakah terdapat perbedaan antar kurva *survival* maka dilakukan uji *log rank*. Dari hasil perhitungan diperoleh nilai *log rank* sebesar 0,0021 jika dibandingkan dengan *chi-square* dengan derajat bebas satu didapatkan nilai sebesar 3,845 sehingga tolak H_0 . Selain itu didapatkan *p-value* sebesar 0,9633 jika dibandingkan dengan nilai α sebesar 0,05 maka tolak H_0 . Artinya tidak ada perbedaan antara kurva *survival* pasien dengan hiperglikemia dan tanpa hiperglikemia, sehingga waktu perbaikan kondisi klinis pasien dengan hiperglikemia dan tanpa hiperglikemia tidak berbeda secara signifikan.

4.3 Pengujian Distribusi Data

Pengujian distribusi data digunakan untuk mengetahui distribusi yang diikuti oleh data waktu *survival*. Pengujian distribusi data dilakukan menggunakan *Kolmogorov-Smirnov*. Kurva PDF dari distribusi Weibull yang diperoleh ditampilkan pada Gambar 4.11.



Gambar 4.11 Histogram Data *Survival*

Gambar 4.11 merupakan histogram dari data survival yang digunakan untuk mengetahui gambaran waktu *survival* pasien diabetes melitus tipe II. Hipotesis yang digunakan adalah sebagai berikut.

H_0 : Waktu *survival* mengikuti distribusi tertentu

H_1 : Waktu *survival* tidak mengikuti distribusi tertentu

Hasil pengujian dapat dilihat pada Lampiran 2. Pada taraf signifikansi 0,05 diperoleh nilai *p-value* sebesar 0,17373 sehingga gagal tolak H_0 karena *p-value* $> \alpha$ yang artinya waktu *survival* pasien penderita diabetes melitus tipe II berdistribusi Weibull dengan parameter $\hat{\gamma} = 1,7072$ dan $\hat{\beta} = 6,316$.

4.4 Pengujian Multikolinieritas

Uji asumsi multikolinieritas dilakukan untuk mengetahui apakah variabel-variabel independen yang digunakan dalam analisis tidak saling berkorelasi. Cara mendeteksi adanya multikolinieritas antar variabel independen salah satunya dengan menggunakan nilai *Variance Inflation Factor* (VIF). Berikut merupakan nilai VIF dari variabel BSN, 2JPP, GDA, tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik.

Tabel 4.2 Nilai VIF Variabel Independen

Variabel	VIF
Usia (X_1)	1,013
BSN (X_2)	2,665
2JPP (X_3)	2,199
GDA (X_4)	1,406
Tekanan Darah Sistolik (X_5)	1,550
Tekanan Darah Diastolik (X_6)	1,572

Nilai VIF masing-masing variabel independen pada Tabel 4.2 menunjukkan bahwa tidak ada multikolinieritas antar variabel independen karena nilai VIF masing-masing variabel independen secara keseluruhan kurang dari 10.

Selain dengan melihat nilai VIF, pengujian multikolinieritas dapat dideteksi dengan melihat nilai koefisien

korelasi pearson. Berikut merupakan nilai korelasi person dari variabel-variabel independen.

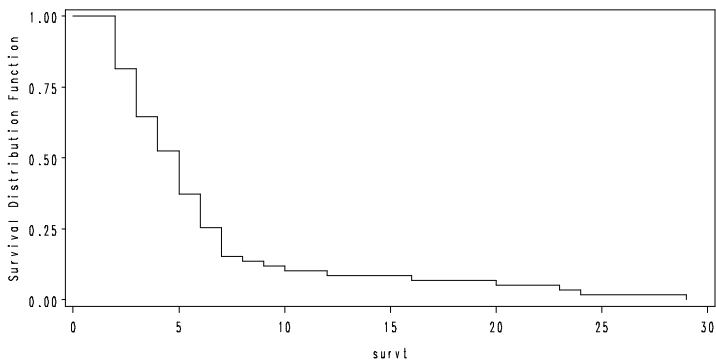
Tabel 4.3 Korelasi *Person* Variabel Independen

	Usia	BSN	2JPP	GDA	Sistolik	Diastolik
Usia	1,000	0,049	0,036	0,016	0,096	0,051
BSN	0,049	1,000	0,733	0,500	-0,052	-0,212
2JPP	0,036	0,733	1,000	0,320	0,004	-0,160
GDA	0,016	0,500	0,320	1,000	0,093	-0,145
Sistolik	0,096	-0,052	0,004	0,093	1,000	0,559
Diastolik	0,051	-0,212	-0,160	-0,145	0,559	1,000

Secara keseluruhan nilai koefisien korelasi antara usia, BSN, 2JPP, GDA, tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik kurang dari 0,95. Hal ini menunjukkan bahwa diantara variabel-variabel independen tersebut tidak terjadi muktikolinieritas.

4.5 Kurva *Survival*

Waktu *survival* pada variabel T diinterpretasikan ke dalam plot kumulatif *survival* yang ditampilkan pada Gambar 4.12.



Gambar 4.12 Kurva *Survival* Data Waktu *Survival*

Kurva *survival* menunjukkan bahwa semakin besar nilai t maka nilai $S(t)$ cenderung semakin kecil, artinya peluang seseorang untuk tidak mengalami perbaikan kondisi klinis hingga waktu t akan semakin kecil (mendekati nol). Plot kumulatif

hazard menunjukkan bahwa semakin besar waktu t , maka nilai $H(t)$ akan cenderung semakin besar, artinya perbaikan kondisi klinis pasien semakin besar.

Median waktu *survival* sebesar 5 hari, yang artinya pasien penderita diabetes melitus tipe II mempunyai harapan hidup sebesar 50% untuk hidup selama 5 hari sejak pertama kali menjalani rawat inap di rumah sakit dan 50% lainnya setelah hari ke-5.

4.6 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Perbaikan Kondisi Klinis Pasien Diabetes Melitus Tipe II

Penelitian ini menggunakan Regresi Weibull dan Regresi *Cox Proportional Hazard* untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi perbaikan kondisi klinis pasien diabetes melitus tipe II.

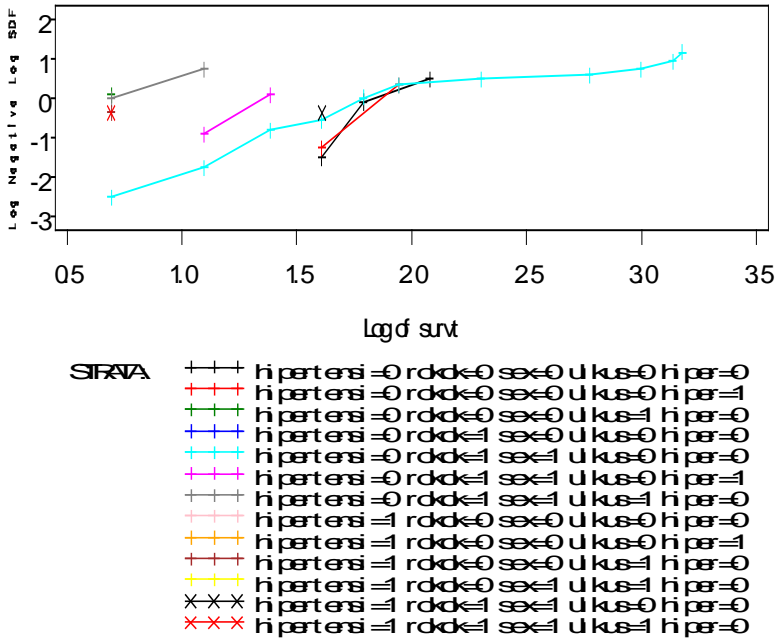
4.6.1 Perbaikan Kondisi Klinis Pasien Diabetes Melitus Tipe II Menggunakan Regresi Weibull

Dari Tabel 4.4, didapatkan hasil estimasi parameter dari regresi Weibull untuk masing-masing variabel independen.

Tabel 4.4 Estimasi Parameter Model Regresi Weibull

Variabel	df	Estimasi	P-value
Intercept	1	3,5702	<0,001
Usia	1	-0,0036	0,5167
BSN	1	-0,0016	0,2144
2JPP	1	0,0017	0,3038
GDA	1	-0,0011	0,0851
Sistolik	1	-0,0100	<,0001
Diastolik	1	0,0076	0,0140
Hipertensi	1	-0,4992	0,0149
Kebiasaan Merokok	1	-0,8138	0,0325
Jenis Kelamin	1	1,0446	0,0049
Ulkus	1	-1,2972	<,0001
Hiperglikemia	1	-0,8014	0,0015
Scale	1	0,4545	
Weibull Shape	1	2,2003	

Setelah didapatkan estimasi parameter dari masing-masing variabel independen, maka langkah selanjutnya adalah membuat plot $\ln[-\ln S(t)]$.



Gambar 4.13 Plot $\ln[-\ln S(t)]$

Gambar 4.13 menunjukkan bahwa garis-garis pada $\ln[-\ln S(t)]$ membentuk garis lurus sejajar, namun ada pula beberapa garis yang tidak lurus dan tidak sejajar. Garis lurus dan sejajar mengindikasikan bahwa asumsi *accelerated failure time* (AFT) terpenuhi. Akan tetapi, karena adanya garis yang tidak sejajar maka asumsi AFT tidak terpenuhi. Pada penelitian ini diasumsikan data memenuhi asumsi AFT.

Hasil estimasi parameter pada Tabel 4.6 digunakan untuk menyusun model, sehingga diperoleh model *hazard* regresi Weibull sebagai berikut.

$$\hat{\beta} = \exp \begin{pmatrix} 3,5702 + 1,0446X_1 - 0,0036X_2 + 0,0017X_3 - 0,0016X_4 \\ -0,0011X_5 - 0,01X_6 + 0,0076X_7 - 0,8138X_8 - 0,8014X_9 \\ -1,2972X_{10} - 0,4992X_{11} \end{pmatrix}$$

Estimasi dari γ sebesar 2,2003, sehinggafungsi *hazard* yang didapatkan sebagai berikut.

$$\hat{h}(t) = \hat{\beta}\hat{\gamma}t^{\hat{\gamma}-1}$$

$$\hat{h}(t) = \left(\exp \begin{pmatrix} 3,5702 + 1,0446X_1 - 0,0036X_2 + 0,0017X_3 \\ -0,0016X_4 - 0,0011X_5 - 0,01X_6 + 0,0076X_7 \\ -0,8138X_8 - 0,8014X_9 - 1,2972X_{10} - 0,4992X_{11} \end{pmatrix} \right) \cdot \Delta$$

$$\Delta = (2,2003)t^{(2,2003-1)}$$

Uji serentak digunakan untuk mengetahui apakah variabel independen yang digunakan pada model berpengaruh signifikan secara bersama-sama. Berdasarkan nilai uji serentak dapat diketahui model berpengaruh secara bersama-sama apabila nilai $G^2 > \chi^2_{\alpha,1}$ atau jika $p\text{-value} < 0,1$.

Hasil pengujian serentak diperoleh nilai G^2_{hit} sebesar 52,4. Taraf signifikansi 10 persen didapatkan nilai $\chi^2_{10;0,1}$ tabel sebesar 15,987. Keputusan yang diperoleh adalah tolak H_0 , karena nilai G^2_{hit} lebih besar dibandingkan dengan $\chi^2_{10;0,1}$ artinya minimal terdapat satu variabel independen yang signifikan terhadap model.

Setelah dilakukan uji serentak dan diperoleh hasil bahwa minimal ada satu variabel yang signifikan terhadap model, maka selanjutnya dilakukan uji parsial untuk mengetahui variabel-variabel independen yang berpengaruh signifikan terhadap model. Berdasarkan Tabel 4.4, hasil pengujian parsial menunjukkan bahwa GDA, sistolik, diastolik, hipertensi, kebiasaan merokok, jenis kelamin, ulkus dan hiperglikemia memiliki tingkat signifikansi kurang dari 10 persen sehingga tolak H_0 yang artinya variabel-variabel tersebut berpengaruh terhadap model.

4.6.1.1 Hazard Ratio

Interpretasi model regresi Weibull dapat dilakukan dengan melihat nilai *Hazard Ratio* (HR) dari masing-masing variabel yang signifikan.

Tabel 4.5 Nilai *Hazard Ratio* Pada Regresi Weibull

Variabel	Est.Parameter (α)	Hazard Ratio
GDA	-0,0011	0,9989
Sistolik	-0,0100	0,9900
Diastolik	0,0076	1,0076
Hipertensi	-0,4992	0,6070
Kebiasaan merokok	-0,8138	0,4432
Jenis kelamin	1,0446	2,8423
Ulkus	-1,2972	0,2733
Hiperglikemia	-0,8014	0,4487

*HR = $\exp(\alpha)$

Variabel GDA memiliki nilai hazard ratio sebesar 0,9989. Nilai ini bermakna bahwa setiap pertambahan satu satuan GDA, maka risiko untuk mencapai perbaikan kondisi klinis pasien adalah sebesar 0,9989. Nilai hazard ratio pada variabel sistolik sebesar 0,9900, nilai ini bermakna bahwa setiap pertambahan satu satuan tekanan darah sistolik, maka risiko untuk mencapai perbaikan kondisi klinis adalah sebesar 0,9900. Variabel diastolik memiliki nilai hazard ratio sebesar 1,0076. Nilai ini bermakna bahwa setiap pertambahan satu satuan tekanan darah diastolik, maka risiko untuk mencapai perbaikan kondisi klinis adalah sebesar 1,0076. Nilai hazard ratio pada variabel hipertensi sebesar 0,6070. Nilai ini bermakna bahwa pasien yang mengalami hipertensi memiliki risiko untuk mengalami laju perbaikan sebesar $1/0,6070=1,64 \approx 2$ kali lebih besar daripada pasien yang tidak mengalami hipertensi. Variabel kebiasaan merokok memiliki nilai hazard ratio sebesar 0,4432. Nilai ini bermakna bahwa pasien yang tidak merokok memiliki risiko untuk mengalami laju perbaikan sebesar $1/0,4432=2,25$ kali lebih besar daripada pasien yang merokok. Hazard ratio pada variabel jenis kelamin sebesar 2,8423. Nilai ini bermakna bahwa pasien yang memiliki jenis kelamin laki-laki memiliki risiko untuk mengalami

laju perbaikan sebesar 2,8423 kali lebih besar daripada pasien memiliki jenis kelamin perempuan. Variabel ulkus memiliki nilai hazard ratio sebesar 0,2733. Nilai ini bermakna bahwa pasien yang tidak terkena penyakit ulkus memiliki risiko untuk mengalami laju perbaikan sebesar $1/0,2733=3,65 \approx 4$ kali lebih besar daripada pasien yang terkena penyakit ulkus. Nilai hazard ratio pada variabel hiperglikemia sebesar 0,4487. Nilai ini bermakna bahwa pasien yang tidak terkena hiperglikemia memiliki risiko untuk mengalami laju perbaikan sebesar $1/0,4478=2,23$ kali lebih besar daripada pasien terkena hiperglikemia.

4.6.2 Perbaikan Kondisi Klinis Pasien Diabetes Melitus Tipe II Menggunakan Regresi Cox

Dalam pemodelan Cox *Proportional Hazard* ada sebuah asumsi yang harus terpenuhi, yakni asumsi *Proportional Hazard* (PH). Asumsi PH dapat diartikan sebagai suatu keadaan HR bersifat konstan terhadap waktu. Hal ini menyatakan bahwa resiko suatu individu proporsional terhadap individu lainnya, dimana konstan secara proporsional adalah independen terhadap waktu (Kleinbaum & Klein, 2012).

4.6.2.1 Asumsi Proportional Hazard

Asumsi PH dapat dilakukan dengan pengujian *goodness of fit*. Hasil pengujian ditunjukkan Tabel 4.8.

Tabel 4.6 *Goodness-of-fit*

Variabel	Timerank	Rank for Variable Survt
Usia	0,01680	0,8995
BSN	0,15544	0,2398
2JPP	0,16970	0,1988
GDA	-0,05329	0,6885
Sistolik	-0,04117	0,7569
Diastolik	0,04379	0,7419
Hipertensi	0,09353	0,4811
Kebiasaan merokok	-0,08633	0,5156
Jenis kelamin	-0,09111	0,4925
Hiperglikemia	0,19608	0,1367
Ulkus	-0,02999	0,8216

Dari hasil pengujian pada Tabel 4.8 diperoleh hasil bahwa semua variabel independen memenuhi asumsi PH karena nilai *rank for variable survt* lebih besar dari $\alpha=0.1$ sehingga tolak H_0 , yang artinya tidak terdapat hubungan antara waktu *survival* dengan masing-masing variabel independen.

4.6.2.2 Model Regresi Cox Proportional Hazard

Seleksi model terbaik dengan *Akaike's Information Criterion* (AIC) dengan kriteria *backward* dilakukan untuk mendapatkan model terbaik dengan nilai AIC terkecil. Tabel 4.7 menunjukkan nilai AIC pada beberapa model yang terbentuk.

Tabel 4.7 Nilai AIC

Variabel independen	AIC
Usia, BSN, 2JPP, GDA, sistolik, diastolik, kebiasaan merokok, jenis kelamin, ulkus, hiperglikemia	199,276
Usia, BSN, 2JPP, sistolik, diastolik, kebiasaan merokok, jenis kelamin, ulkus, hiperglikemia	197,424
Usia, BSN, sistolik, diastolik, kebiasaan merokok, jenis kelamin, ulkus, Hiperglikemia	195,730
Usia, sistolik, diastolik, kebiasaan merokok, jenis kelamin, ulkus, hiperglikemia	194,214
Usia, sistolik, kebiasaan merokok, jenis kelamin, ulkus, hiperglikemia	193,645

Model yang dipilih adalah model dengan nilai AIC yang kecil sebesar 193,645 yaitu usia, sistolik, kebiasaan merokok, jenis kelamin, ulkus, dan hiperglikemia. Estimasi parameter menggunakan regresi *cox* diperoleh pada Tabel 4.10.

Tabel 4.8 Estimasi Parameter Model Cox Proportional Hazard

Variabel	df	Estimasi	P-value
Usia	1	0,02486	0,0758
Sistolik	1	0,01713	0,0057
Hipertensi	1	1,02324	0,0343
Kebiasaan merokok	1	1,73736	0,0531
Jenis kelamin	1	-1,52747	0,0748
Ulkus	1	3,80497	<.0001
Hiperglikemia	1	0,85686	0.0728

$$\chi^2_{1;0,1} = 2,706, \alpha=0,1$$

Diperoleh model Cox PH sebagai berikut.

$$\hat{h}(t) = h_0(t) \exp \left(\begin{array}{l} -1.52747 X_1 + 0,02486 X_2 + 0,02713 X_6 + 1,73736 X_8 \\ + 0.85686 X_9 + 3.80497 X_{10} + 1,02324 X_{11} \end{array} \right)$$

Setelah didapatkan model, maka dilakukan uji serentak, untuk mengetahui variabel independen yang digunakan pada model berpengaruh signifikan secara bersama-sama. Dari hasil pengujian didapatkan nilai G^2_{hit} sebesar 35,8552. Pada taraf signifikansi satu persen didapatkan nilai $G^2_{10;0,1}$ sebesar 15,987, karena $G^2_{hit} > G^2_{10;0,1}$ maka tolak H_0 sehingga minimal ada satu variabel independen yang berpengaruh signifikan terhadap model sehingga dapat disimpulkan bahwa model secara bersama-sama berpengaruh secara signifikan

Langkah selanjutnya melakukan pengujian parsial. Hasil pengujian parsial menunjukkan bahwa pada taraf signifikansi satu persen semua variabel independen menghasilkan keputusan tolak H_0 , artinya variabel usia, sistolik, hipertensi, kebiasaan merokok, jenis kelamin, ulkus dan hiperglikemia berpengaruh secara signifikan.

4.6.2.3 Hazard Ratio

Hazard Ratio (HR) dari masing-masing variabel yang signifikan adalah sebagai berikut.

Tabel 4.9 *Hazard Ratio Model Cox Proportional Hazard*

Variabel	Est.Parameter (λ)	Hazard Ratio
Usia	0,02486	1,025
Sistolik	0,01713	1,017
Hipertensi	1,02324	2,782
Kebiasaan merokok	1,73736	5,682
Jenis kelamin	-1,52747	0,217
Ulkus	3,80497	44,924
Hiperglikemia	0,85686	2,356

*HR = $\exp(\lambda)$

Variabel usia memiliki nilai hazard ratio sebesar 1,025. Nilai ini bermakna bahwa setiap pertambahan usia satu tahun pasien, maka risiko untuk mencapai perbaikan kondisi klinis pasien adalah sebesar 1,025. Nilai hazard ratio pada variabel sistolik sebesar 1,017. Nilai ini bermakna bahwa setiap pertambahan satu satuan tekanan darah sistolik, maka risiko untuk mencapai perbaikan kondisi klinis adalah sebesar 1,017. Hazard ratio pada variabel hipertensi sebesar 2,782, nilai ini bermakna bahwa pasien yang tidak mengalami hipertensi memiliki risiko untuk mengalami laju perbaikan sebesar 2,782 kali lebih besar daripada pasien yang mengalami hipertensi. Variabel kebiasaan merokok memiliki nilai hazard ratio sebesar 5,682, nilai ini bermakna bahwa pasien yang tidak merokok memiliki risiko untuk mengalami laju perbaikan sebesar 5,682 kali lebih besar daripada pasien yang merokok. Nilai hazard ratio pada variabel jenis kelamin sebesar 0,217, nilai ini bermakna bahwa pasien yang memiliki jenis kelamin laki-laki memiliki risiko untuk mengalami laju perbaikan sebesar $1/0,217 = 4,608$ kali lebih besar daripada pasien memiliki jenis kelamin perempuan. Variabel ulkus memiliki nilai hazard ratio sebesar 44,924. Nilai ini bermakna bahwa pasien yang tidak terkena penyakit ulkus memiliki risiko untuk mengalami laju perbaikan sebesar 44,924 kali lebih besar daripada pasien terkena penyakit ulkus. Nilai hazard ratio pada variabel hiperglikemia sebesar 2.356. Nilai ini bermakna bahwa pasien yang tidak terkena hiperglikemia memiliki risiko untuk mengalami laju perbaikan sebesar 2.356 kali lebih besar daripada pasien terkena hiperglikemia.

4.7 Perbandingan Performansi Analisis Regresi Weibull dan Regresi Cox Proportional Hazard

Tabel 4.10 menyajikan perbandingan analisis regresi Weibull dan regresi Cox meliputi nilai estimasi dan parameter yang signifikan.

Tabel 4.10 Variabel yang Signifikan

Regresi Weibull		Regresi Cox PH	
Variabel Signifikan	Est.Parameter	Variabel Signifikan	Est.Paremeter
GDA	-0,0011	Usia	0,02486
Sistolik	-0,0100	Sistolik	0,01713
Diastolik	0,0076	Hipertensi	1,02324
Hipertensi	0,4992	Kebiasaan merokok	1,73736
Kebiasaan Merokok	0,8138	Jenis kelamin	-1,52747
Jenis Kelamin	-1,0446	Ulkus	3,80497
Ulkus	1,2972	Hiperglikemia	0,85686
Hiperglikemia	0,8014		

Nilai AIC yang dihasilkan menggunakan regresi Weibull sebesar 103,686 sedangkan nilai AIC pada regresi Cox PH sebesar 193,645. Jelas terlihat bahwa nilai AIC menggunakan regresi Weibull lebih kecil dibandingkan AIC yang dihasilkan regresi Cox PH. Sehingga dapat disimpulkan bahwa performansi analisis *survival* menggunakan regresi Weibull lebih baik daripada regresi Cox PH. Hal ini sesuai dengan teori bahwa analisis survival dengan distribusi yang telah diketahui jauh lebih baik daripada menggunakan analisis dengan distribusi yang tidak diketahui.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Perbandingan antara model regresi Weibull dengan *Cox proportional hazard* pada perbaikan kondisi klinis pasien penderita diabetes melitus tipe II di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi dapat dilihat melalui nilai AIC. Nilai AIC yang dihasilkan oleh regresi Weibull sebesar 109,686 sedangkan nilai AIC pada regresi *Cox proportional hazard* sebesar 193,645. Nilai AIC pada regresi Weibull lebih kecil dibandingkan nilai AIC pada regresi *Cox proportional hazard*, sehingga dapat disimpulkan bahwa performansi analisis *survival* pada kasus diabetes melitus tipe II di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi menggunakan regresi Weibull lebih baik daripada regresi *Cox proportional hazard*.
2. Dari hasil pemodelan regresi Weibull diperoleh kesimpulan bahwa faktor yang mempengaruhi perbaikan klinis pasien penderita diabetes melitus tipe II adalah GDA, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, hipertensi, kebiasaan merokok, jenis kelamin, ulkus dan hiperglikemia. Pemodelan pada regresi *Cox Proportional Hazard* diperoleh kesimpulan bahwa faktor yang mempengaruhi perbaikan klinis pasien penderita diabetes melitus tipe II adalah usia, tekanan darah sistolik, hipertensi, status merokok, jenis kelamin, ulkus, dan hiperglikemia.

5.2 Saran

Pada penelitian ini hanya digunakan data pasien 2013 pada bulan Juli 2013 hingga Desember 2013 saja, selain itu asumsi AFT pun juga belum memenuhi sehingga untuk penelitian selanjutnya dapat menggunakan data pengamatan yang lebih panjang agar bisa mengikuti perbaikan klinis pasien yang lebih tepat lagi.

(Halaman ini Sengaja Dikosongkan)

DAFTAR PUSTAKA

- Agresti, A. (2002). *Categorical Data Analysis*. Canada: John Wiley & Sons, Inc.
- Collet, D. (1994). *Modelling Survival Data in Medical Research*. London: Chapman and Hall.
- Cox, D. (1972). Regression Models and Life Tables (with discussion). *Journal of The Royal Statistical Society*, 34,187-220.
- DeLog, D. M., Guirguis, G. H., & So, Y. C. (1994).
- Draper, N., & Smith, H. (1992). *Analisa Regresi Terapan, Second Edition*. New York: John Wiley & Sons.
- Gradiana, R. D. (2014). *Klasifikasi Pasien Penderita Diabetes Melitus Tipe Dua Menggunakan Metode Hybrid Gennetic Algorithm-Discriminant Analysis*. Surabaya: ITS.
- Hosmer, D., Lemeshow, S., & May, S. (2008). *Applied Survival Analysis*. Canada: John Wiley & Sons, Inc.
- Kleinbum, D., & Klein, M. (2012). *Survival Analysis*. New York: Springer.
- Muthmainnah. (2007). *Perbandingan Model Cox Proportional Hazard Dan Model Parametrik Berdasarkan Analisis Residual*. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah.
- PERKENI. (2011). *Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia*. Jakarta: PB.PERKENI.
- Santoso, S. (2009). *Statistika Deskriptif*. Yogyakarta: Ardana Media.

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Pasien Penderita Diabetes Melitus Tipe II di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi

T	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	Status
12	0	60	327	302	375	130	90	0	0	0	0	1
7	0	56	207	78	187	150	60	0	1	0	0	1
3	0	63	274	264	341	100	70	0	0	1	1	1
9	0	55	234	182	181	170	120	0	1	0	0	1
6	1	80	250	189	295	130	90	1	0	0	0	1
2	1	70	199	117	327	160	100	1	0	1	0	1
23	1	53	285	203	269	150	90	1	0	0	0	1
2	0	56	121	60	255	100	80	0	0	1	1	1
2	0	60	150	98	221	160	80	0	0	1	0	1
4	1	40	205	170	572	120	100	1	0	1	0	1
2	1	70	304	315	528	160	80	1	0	1	0	1
5	0	45	233	181	195	110	90	0	1	0	0	1
6	0	71	259	249	323	140	80	0	0	0	0	1
2	1	55	256	250	385	110	70	1	0	1	1	1
2	1	80	288	272	521	210	120	1	0	1	0	1
5	0	75	384	364	450	130	80	0	0	0	1	1
6	1	51	404	331	291	150	80	1	0	0	0	1
5	1	55	245	251	465	190	100	1	0	0	0	1
6	1	50	306	254	518	170	70	1	0	0	0	1
20	1	82	263	235	465	130	100	1	0	0	0	1
6	1	54	279	201	518	200	100	1	0	0	0	1
3	1	50	344	314	360	130	80	1	0	1	1	1
5	0	54	301	266	240	180	100	0	0	0	0	1
5	1	32	273	241	550	150	70	1	0	0	1	1
2	1	62	253	179	455	150	80	1	0	1	0	1
7	1	53	229	195	341	140	110	1	0	0	0	1
5	1	55	301	224	118	150	80	1	1	0	0	1
4	1	55	281	223	528	130	70	1	0	0	0	1
8	0	58	240	202	345	210	140	0	0	0	0	1
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
4	1	60	180	131	281	220	140	1	0	0	0	1

Keterangan :

- T : Waktu *Survival*
 X₁ : Jenis Kelamin
 0 : Laki-laki
 1 : Perempuan
 X₂ : Usia
 X₃ : Gula Darah 2JPP
 X₄ : BSN
 X₅ : Gula Darah Acak (GDA)
 X₆ : Tekanan Darah Sistolik
 X₇ : Tekanan Darah Diastolik
 X₈ : Kebiasaan Merokok
 0 : Ya
 1 : Tidak
 X₉ : Hiperglikemia
 0 : Ya
 1 : Tidak
 X₁₀ : Ulkus
 0 : Ya
 1 : Tidak
 X₁₁ : Hipertensi
 0 : Ya
 1 : Tidak
 Status 0 = tersensor
 1 = tidak tersensor

Lampiran 2. Uji Distribusi Waktu *Survival*

Kolmogorov-Smirnov					
Sample Size	59				
Statistic	0,1511				
P-Value	0,12173				
Rank	17				
α	0,2	0,1	0,05	0,02	0,01

Critical Value	0,13686	0,15639	0,17373	0,19427	0,20844
Reject?	Yes	No	No	No	No

Lampiran 3. *Syntax* SAS Membuat Kurva Survival Kaplan-Meier

```
data diabetes;
input  survt usia bsn jpp gda sis dias hipertensi rokok sex ulkus hiper status;
datalines;
12 60 302 327 375 130 90 0 0 0 0 0 1
7  56  78  207 187 150 60 0 0 0 0 1 1
.
.
.
;
Proc lifetest data=diabetes method=km plots=(s);
time survt*status(0);
run
```

Lampiran 4. Uji *Log-Rank* Berdasarkan Variabel Jenis Kelamin

```
data diabetes;
input  survt usia bsn jpp gda sis dias hipertensi rokok sex ulkus hiper status;
datalines;
12 60 302 327 375 130 90 0 0 0 0 0 1
7  56  78  207 187 150 60 0 0 0 0 1 1
.
.
.
;
Proc lifetest data=diabetes method=km plots=(s);
time survt*status(0);
strata sex;
run
```

Lampiran 5. Uji *Log-Rank* Berdasarkan Variabel Kebiasaan Merokok

```
data diabetes;
input  survt usia bsn jpp gda sis dias hipertensi rokok sex ulkus hiper status;
datalines;
12 60 302 327 375 130 90 0 0 0 0 0 1
7  56  78  207 187 150 60 0 0 0 0 1 1
.
.
```

```
;
Proc lifetest data=diabetes method=km plots=(s);
time survt*status(0);
strata rokok;
run
```

Lampiran 6. Uji Log-Rank Berdasarkan Variabel Hipertensi

```
data diabetes;
input  survt usia bsn jpp gda sis dias hipertensi rokok sex ulkus hiper status;
datalines;
12 60 302 327 375 130 90 0 0 0 0 0 1
7 56 78 207 187 150 60 0 0 0 0 1 1
.
.
.
;
Proc lifetest data=diabetes method=km plots=(s);
time survt*status(0);
strata hipertensi;
run
```

Lampiran 7. Uji Log-Rank Berdasarkan Variabel Ulkus

```
data diabetes;
input  survt usia bsn jpp gda sis dias hipertensi rokok sex ulkus hiper status;
datalines;
12 60 302 327 375 130 90 0 0 0 0 0 1
7 56 78 207 187 150 60 0 0 0 0 1 1
.
.
.
;
Proc lifetest data=diabetes method=km plots=(s);
time survt*status(0);
strata ulkus;
run
```

Lampiran 8. Uji Log-Rank Berdasarkan Variabel Hiperglikemia

```
data diabetes;
input  survt usia bsn jpp gda sis dias hipertensi rokok sex ulkus hiper status;
datalines;
12 60 302 327 375 130 90 0 0 0 0 0 1
7 56 78 207 187 150 60 0 0 0 0 1 1
.
.
.
```

```
;
Proc lifetest data=diabetes method=km plots=(s);
time survt*status(0);
strata hiper;
run
```

Lampiran 9. Syntax SAS Melakukan Pemodelan Regresi Weibull

```
data diabetes;
input survt usia bsn jpp gda sis dias hipertensi rokok sex ulkus hiper status;
datalines;
12 60 302 327 375 130 90 0 0 0 0 0 1
7 56 78 207 187 150 60 0 0 0 0 1 1
.
.
.
;
Proc lifereg data=diabetes;
Model survt*status(0)=usia bsn jpp gda dias hipertensi rokok sex ulkus
hiper/dist=weibull;
Output out=new cdf=prob;
run
```

Lampiran 10. Syntax SAS Membuat $\ln[-\ln S(t)]$

```
data diabetes;
input survt usia bsn jpp gda sis dias hipertensi rokok sex ulkus hiper status;
datalines;
12 60 302 327 375 130 90 0 0 0 0 0 1
7 56 78 207 187 150 60 0 0 0 0 1 1
.
.
.
;
proc lifetest data=diabetes method=km plots=(lls);
time survt*status(0);
strata hipertensi rokok sex ulkus hiperglikemia;
run;
```

Lampiran 11. Syntax SAS Melakukan Pemodelan Regresi Cox Proportional Hazard dengan Eliminasi Backward

```
data diabetes;
input survt usia bsn jpp gda sis dias hipertensi rokok sex ulkus hiper status;
datalines;
12 60 302 327 375 130 90 0 0 0 0 0 1
```



```

7 56 78 207 187 150 60 0 0 0 0 1 1
.
.
.
;
proc phreg data=diabetes;
model survt*status(0)=usia bsn jpp gda sis dias hipertensi rokok sex ulkus
hiper/ties=exact rl selection=backward slstay=0.1;
run;

```

Lampiran 12. Syntax SAS Melakukan Uji *Goodness-of-fit*

```

data diabetes;
input usia bsn jpp gda sis dias hipertensi rokok sex status survt ulkus hiper status;
datalines;
12 60 302 327 375 130 90 0 0 0 1 0 0 1
7 56 78 207 187 150 60 0 0 0 1 0 1 1
.
.
.
;
proc tphreg data=diabetes;
model survt*status(0)=usia bsn jpp gda sis dias hipertensi rokok sex ulkus
hiper/ties=exact rl;
output out=resid ressch=rusia rbsn rjpp rgda rsis rdias rhipertensi rrokok rsex rulkus
rhiper;
run;
proc print data=resid;
run;
data events;
set resid;
if status=1;
run;
proc rank data=events out=ranked ties=mean;
var survt;
ranks timerank;
run;
proc print data=ranked;
run;
proc corr data=ranked nosimple;
var rusia rbsn rjpp rgda rsis rdias rhipertensi rrokok rsex rulkus rhiper;
with timerank;

```

BIODATA PENULIS



Penulis bernama lengkap Lia Anggraeni, lahir di Blitar pada tanggal 21 September 1993. Penulis merupakan anak pertama dari pasangan Bapak Surya Sapria dan Ibu Sunarmi. Pendidikan formal yang pernah ditempuh penulis antara lain SDN Bajang 01, SMPN 1 Wlingi, dan SMAN 1 Talun. Penulis tidak pernah mendapatkan pendidikan Taman Kanak-kanak (TK).

Selepas lulus SMA, penulis diterima di Jurusan Statistika Institut Teknologi Sepuluh Nopember melalui jalur regular dengan NRP 1311 100 080. Berbagai kegiatan baik pelatihan, kepanitiaan maupun organisasi telah diikuti penulis selama kuliah di ITS. Organisasi yang diikuti adalah Himpunan Mahasiswa Statistika-ITS (HIMASTA-ITS) sebagai staff sekretaris ditahun 2013 dan pada periode selanjutnya (pada tahun 2014) penulis menjadi Sekretaris Departemen Dalam Negeri HIMASTA-ITS. Kepanitiaan yang diikuti oleh penulis salah satunya menjadi bagian perlengkapan Bina Cinta Statistika (BCS). Pelatihan yang pernah diikuti penulis adalah LKMM Pra-TD. Penulis mempunyai hobi *travelling*, dan impian penulis hingga saat ini adalah menjelajahi alam Indonesia. Segala kritik, saran, dan pertanyaan seputar analisis *survival* yang ditujukan kepada penulis dapat dikirimkan melalui email liaudun@gmail.com.